

Sintesis Senyawa 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air

SKRIPSI

oleh:

YUNI NANDA LESTARI
145090200111014



JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018



repository.ub.ac.id

Sintesis Senyawa 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Kimia

oleh:

YUNI NANDA LESTARI

145090200111014



**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Sintesis Senyawa 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air

oleh:

YUNI NANDA LESTARI
145090200111014

Setelah diseminarkan di depan Majelis Penguji
pada tanggal19 JUL 2019
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Kimia

Pembimbing I

Siti Mariyah Ulfa, S.Si., M.Sc., Dr. Sc
NIP. 198104062005022009

Pembimbing II

Moh. Farid Rahman, S.Si., M.Si
NIP. 197007201997021001



Mengetahui Ketua Jurusan Kimia
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya

Masruri, S.Si., M.Si., Ph.D
NIP.197310202002121001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : YUNI NANDA LESTARI
NIM : 145090200111014
Jurusan : Kimia

Penulis skripsi berjudul:

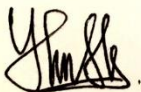
Sintesis Senyawa 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Isi dari skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya saya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila di kemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, Juli 2018
Yang menyatakan,



(Yuni Nanda Lestari)
NIM. 145090200111014

Sintesis Senyawa 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air

ABSTRAK

Senyawa turunan benzokuinon 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon telah disintesis melalui reaksi oksidasi dan reaksi alkilasi. Reaksi oksidasi dari senyawa 2,3,5-trimetil-1,4-hidrokuinon menghasilkan senyawa 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon. Reaksi alkilasi dengan asam bromoheksanoat menghasilkan senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5). Produk TMBQ5 diperoleh dengan *yield* sebesar 32,59%. Sintesis dilakukan untuk memperoleh senyawa dengan lipofilisitas lebih tinggi dibandingkan timokuinon, sehingga dapat menembus membran lipid bilayer lebih baik. Senyawa hasil sintesis diuji koefisien partisinya dalam sistem oktanol-air dan dibandingkan dengan timokuinon. Senyawa TMBQ5 memiliki nilai $\log P$ 2,23 sedangkan timokuinon 2,50. Senyawa TMBQ5 diprediksi memiliki kemampuan menembus membran lipid bilayer yang setara dengan timokuinon.

Kata kunci : benzokuinon, oksidasi, alkilasi, koefisien partisi, timokuinon

Synthesis of 2-(5-Bromopentyl)-3,5,6-trimethyl-1,4-benzoquinone and Determination of Partition Coefficients in an Octanol-Water System

ABSTRACT

Synthesis of 2-(5-bromopentyl)-3,5,6-trimethyl-1,4-benzoquinone was carried out by oxidation and alkylation reaction. The oxidation reaction was performed by reacted 2,3,5-trimethyl-1,4-hydroquinone to get 2,3,5-trimethyl-1,4-benzoquinone. The alkylation reaction using bromohexanoic acid gave 2-(5-bromopentyl)-3,5,6-trimethyl-1,4-benzoquinone (TMBQ5). The yield of TMBQ5 was 32.59%. Synthesis was performed to obtain compounds with higher lipophilicity compared with thymoquinone, so it can pass through lipid bilayer membrane better. TMBQ5 was tested their partition coefficient in an octanol-water system and compared with thymoquinone. TMBQ5 gave $\log P$ 2.23 and thymoquinone is 2.50. By this result, TMBQ5 was predicted to have similar ability to pass through lipid bilayer membrane than thymoquinone.

Keywords: benzoquinone, oxidation, alkylation, partition coefficients, thymoquinone

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas limpahan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Sintesis Senyawa 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air” dengan baik. Sholawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Sains dalam bidang Kimia Fakultas MIPA Universitas Brawijaya.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada:

1. Ibu Siti Mariyah Ulfa, S.Si., M.Sc., Dr.Sc selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Moh. Farid Rahman, S.Si., M.Si selaku dosen pembimbing pendamping atas semua saran, waktu, ilmu, dan motivasi selama penyusunan proposal penelitian, pelaksanaan penelitian, hingga penulisan skripsi selesai.
2. Dosen penguji seminar proposal, kemajuan dan ujian tugas akhir atas saran kepada penulis.
3. Bapak Masruri, S.Si., M.Si., Ph.D selaku Ketua Jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Brawijaya, serta staf pengajar dan seluruh karyawan atas ilmu, fasilitas dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama studi.
4. Kedua orang tua penulis, Bapak Sanimin dan Ibu Painah, kakak dan adik penulis atas doa, dukungan, perhatian, cinta, dan kasih sayang yang telah diberikan selama ini.
5. Sahabat-sahabat tercinta, Rizky Akbar Brilliandika, S.Si., Vindy Triliyana P.P, S.Si., Cindy dan Alfi atas dukungan, doa dan waktu yang diberikan kepada penulis selama ini.
6. Teman-teman sesama bimbingan Bu Ulfa, Sri Wahyuni, Nadiyah, Andri, Lina, Vani, Husnul, Tia, Rizki serta seluruh mahasiswa TA semester genap 2017/2018 atas semangat dan kerjasamanya selama penelitian.
7. Teman-teman Kimia angkatan 2014, atas pengalaman dan kebersamaan yang akan selalu menjadi cerita tak terlupakan selama masa kuliah penulis.

8. Semua pihak-pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis tuliskan satu persatu. Terima kasih atas bantuan, saran, doa, dan dukungan yang telah diberikan.

Akhir kata mohon maaf apabila ada kesalahan dalam penulisan skripsi ini, semoga skripsi ini dapat memberi manfaat dan pengetahuan yang dibutuhkan oleh para pembaca.

Malang, Juli 2018

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	2
1.3 Batasan Masalah	2
1.4 Tujuan Penelitian	2
1.5 Manfaat Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Senyawa Turunan Benzokuinon	3
2.2 Reaksi Oksidasi	4
2.3 Reaksi Dekarboksilasi dan Alkilasi	4
2.4 Koefisien Partisi dalam sistem Oktanol-Air	6
2.5 Kromatografi Lapis Tipis	6
2.6 Kromatografi Kolom	7
2.7 Spektrofotometer UV-Vis	7
2.8 Spektrofotometer FT-IR	8
2.9 Spektrometer ¹ H-NMR	9
2.10 <i>High Performance Liquid Chromatography</i>	10
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	11
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	11
3.2.1 Alat	11
3.2.2 Bahan	11

3.3 Tahapan Penelitian	11
3.3.1 Tahap sintesis senyawa turunan Benzokuinon	11
3.3.2 Tahap penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air	12
3.4 Prosedur Penelitian	12
3.4.1 Sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)	12
3.4.2 Sintesis 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)	12
3.4.3 Karakterisasi produk hasil sintesis	13
a. Karakterisasi menggunakan Kromatografi Lapis Tipis	13
b. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis	13
c. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer FTIR	13
d. Karakterisasi menggunakan spektrometer ¹ H-NMR	14
3.4.4 Penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air	14
a. Pembuatan larutan buffer fosfat pH 7,4	14
b. Penjenuhan buffer fosfat dan oktanol	14
c. Preparasi sampel	15
d. Pengukuran koefisien partisi senyawa dengan HPLC	15

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)	17
4.2 Sintesis 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)	23
4.3 Penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air	29
4.3.1 Penentuan koefisien partisi senyawa timokuinon	29
4.3.2 Penentuan koefisien partisi senyawa TMBQ5	31

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan	35
----------------	----

5.2 Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	
A. Perhitungan	41
B. Mekanisme Reaksi	45
C. Skema Kerja	47
D. Dokumentasi	52



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	: Jenis transisi elektron pada senyawa	8
Tabel 2.2	: Daerah serapan inframerah gugus fungsi	8
Tabel 2.3	: Pergeseran kimia $^1\text{H-NMR}$	9
Tabel 3.1	: Komposisi senyawa pada penentuan koefisien partisi	15
Tabel 4.1	: Tabulasi data sintesis TMBQ	18
Tabel 4.2	: Nilai R_f produk TMBQ dan TMHQ	19
Tabel 4.3	: Panjang gelombang maksimum produk TMBQ dan TMHQ	19
Tabel 4.4	: Interpretasi gugus fungsi produk TMBQ dan TMHQ	20
Tabel 4.5	: Interpretasi spektra $^1\text{H-NMR}$ produk oksidasi TMBQ	21
Tabel 4.6	: Tabulasi data sintesis TMBQ5	24
Tabel 4.7	: Nilai R_f produk TMBQ5 dan TMBQ	24
Tabel 4.8	: Panjang gelombang maksimum produk TMBQ5 dan TMBQ	25
Tabel 4.9	: Interpretasi gugus fungsi produk TMBQ5 dan TMBQ	26
Tabel 4.10	: Interpretasi spektra $^1\text{H-NMR}$ produk alkilasi TMBQ5	27
Tabel 4.11	: Nilai koefisien partisi timokuinon	30
Tabel 4.12	: Nilai koefisien partisi senyawa TMBQ5	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	: Struktur senyawa timokuinon	3
Gambar 2.2	: Struktur senyawa turunan benzokuinon (a) mitokuinon (b) demetoksimitokuinon	4
Gambar 2.3	: Reaksi oksidasi hidrokuinon menjadi benzokuinon	4
Gambar 2.4	: Reaksi dekarboksilasi	5
Gambar 2.5	: Reaksi alkilasi Friedel-Craft	5
Gambar 2.6	: Tingkatan energi dan jenis transisi elektronik	7
Gambar 4.1	: Tahapan sintesis senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)	17
Gambar 4.2	: Sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)	17
Gambar 4.3	: Spektra UV-Vis produk TMBQ dan TMHQ	19
Gambar 4.4	: Spektra FT-IR produk TMBQ dan TMHQ	20
Gambar 4.5	: Elusidasi struktur produk oksidasi TMBQ	21
Gambar 4.6	: Spektra ¹ H-NMR produk TMBQ (CDCl ₃ ,400MHz)	22
Gambar 4.7	: Sintesis 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)	23
Gambar 4.8	: Spektra UV-Vis produk TMBQ5 dan TMBQ	25
Gambar 4.9	: Spektra FT-IR produk TMBQ5 dan TMBQ	26
Gambar 4.10	: Elusidasi struktur produk alkilasi TMBQ5	27
Gambar 4.11	: Spektra ¹ H-NMR produk TMBQ5 (CDCl ₃ ,400MHz)	28
Gambar 4.12	: Kromatogram senyawa timokuinon dalam fasa oktanol dan fasa air pada panjang gelombang 254 nm	30
Gambar 4.13	: Kromatogram senyawa timokuinon dalam fasa oktanol dan fasa air pada panjang gelombang 270 nm	31

Gambar 4.14 : Kromatogram senyawa TMBQ5 dalam fasa oktanol dan fasa air pada panjang gelombang 273 nm

32



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A. Perhitungan

A.1 Sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)	41
A.2 Sintesis 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)	41
A.3 Penentuan koefisien partisi	42
A.4 Perhitungan massa penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air	42
A.5 Perhitungan <i>yield</i> produk	43
A.6 Perhitungan nilai koefisien partisi ($\log P_{7,4}$)	44

Lampiran B. Mekanisme Reaksi

B.1 Sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)	45
B.2 Sintesis 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)	46

Lampiran C. Skema Kerja

C.1 Diagram alir penelitian	47
C.2 Diagram alir sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)	48
C.3 Diagram alir sintesis 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)	49
C.4 Diagram alir penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air	50

Lampiran D. Dokumentasi

D.1 Sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)	52
D.2 Sintesis 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)	53

DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

Simbol/Singkatan	Keterangan
TMHQ	2,3,5-trimetil-1,4-hidrokuinon
TMBQ	2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon
TMBQ5	2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon
RO5	<i>rule of five</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
KLT	Kromatografi Lapis Tipis
R _f	<i>Retardation factor</i>
FT-IR	<i>Fourier Transform Infra Red</i>
HOMO	<i>High Occupied Molecular Orbital</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
TMS	<i>tetramethylsilane</i>
ppm	<i>part per million</i>



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jinten hitam atau *Nigella sativa* L. dikenal sebagai tanaman herbal yang ditemukan di Eropa Selatan, Afrika Utara dan sebagian wilayah di Asia. Biji jinten hitam telah lama digunakan di wilayah Timur Tengah untuk pengobatan tradisional penyakit asma, hipertensi, maag, dan sakit kepala [1]. Komponen dalam biji jinten hitam yaitu timokuinon (27,8-57%), p-cymene (7,1-15,5%), carvacrol (5,8-11,6%), 4-terpineol (2-6,6%), t-anethole (0,25-2,3%) dan longifoline (1-8%) [2].

Timokuinon (2-isopropil-5-metil-1,4-benzokuinon) yang memiliki gugus utama benzokuinon adalah zat aktif utama pada ekstrak biji jinten hitam yang memiliki efek antioksidan, antikanker, antidiabetes dan anti inflamasi [3,4]. Aplikasi timokuinon sebagai obat dipengaruhi oleh sifat bioavailabilitasnya. Timokuinon memiliki daya absorpsi lambat dan kecepatan eliminasi tinggi. Berdasarkan penelitian Alkharfy (2014) diketahui nilai log *P* timokuinon sebesar 2,55. Timokuinon kurang baik digunakan dalam formulasi obat karena sensitif terhadap temperatur dan cahaya [4,5].

Suatu obat harus memiliki bioavailabilitas yang baik sehingga dapat menembus membran sel dan berikatan dengan reseptor untuk menimbulkan efek biologis. Faktor yang mempengaruhi kemampuan larutnya obat antara lain ukuran dan stuktur kimia [6]. Penelitian Antonenko (2008), yaitu melakukan modifikasi struktur kimia senyawa kuinon untuk meningkatkan sifat lipofilisitas dengan memperpanjang rantai alkil. Hasilnya menunjukkan aktivitas menembus membran lipid bilayer yang lebih baik pada sel mitokondria [7].

Berdasarkan latar belakang tersebut, pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon. Senyawa hasil sintesis diuji secara *in vitro* melalui penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air yang menggambarkan distribusi obat dalam tubuh. Nilai koefisien partisi (log *P*) menunjukkan kemampuan menembus membran sel dalam tubuh [8]. Hasil sintesis diharapkan memiliki bioavailabilitas lebih

baik dibandingkan timokuinon yakni memiliki kemampuan absorpsi lebih cepat sehingga menghasilkan efek biologis yang lebih maksimal.

1.2 Perumusan Masalah

1. Bagaimana sifat fisikokimia senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon hasil sintesis?
2. Berapakah nilai koefisien partisi senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon dalam sistem oktanol-air?

1.3 Batasan Masalah

1. *Starting material* yang digunakan adalah 2,3,5-trimetil-1,4-hidrokuinon.
2. Alkilasi menggunakan asam bromoheksanoat.
3. Penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air menggunakan metode *Shake Flask* (buffer fosfat pH 7,4) dengan partisi oktanol:air (3:7).

1.4 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui sifat fisikokimia senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon hasil sintesis.
2. Menentukan nilai koefisien partisi senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon dalam sistem oktanol-air.

1.5 Manfaat Penelitian

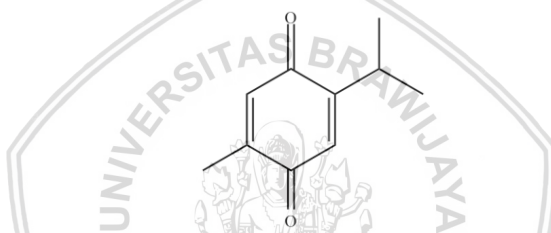
Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi desain obat baru berbasis benzokuinon yang diharapkan lebih efektif dibandingkan senyawa obat timokuinon.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

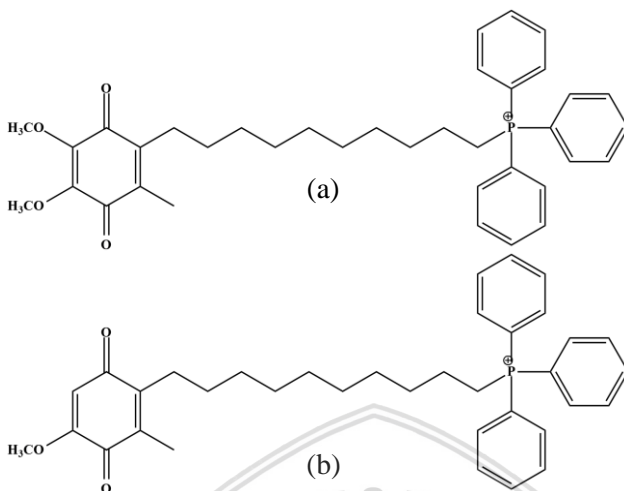
2.1 Senyawa Turunan Benzokuinon

Timokuinon atau 2-isopropil-5-metil-1,4-benzokuinon adalah senyawa aktif utama dalam minyak atsiri *Nigella sattia L.* (jinten hitam) yang memiliki aktivitas biologis sebagai antiinflamasi, antioksidan dan antikanker [4]. Senyawa timokuinon memiliki struktur utama cincin benzokuinon, berbentuk padatan dan berwarna kekuningan dengan rumus molekul $C_{10}H_{12}O_2$, berat molekul 164,20 g/mol, titik didih 230-232 °C, dan titik leleh 45-47 °C [9]. Berikut struktur timokuinon ditunjukkan pada **Gambar 2.1** [4].



Gambar 2.1 Struktur senyawa timokuinon

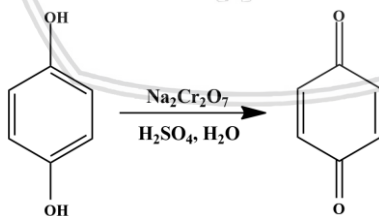
Aplikasi timokuinon sebagai kandidat obat memiliki masalah dalam hal bioavailabilitas yaitu kelarutan dalam lemak rendah sehingga kemampuan absorpsi juga rendah. Bioavailabilitas dan kelarutan suatu obat dapat ditingkatkan dengan modifikasi struktur kimia [10]. Modifikasi struktur kimia lebih baik dibandingkan modifikasi secara fisik untuk menghindari masalah kehomogenan dan stabilitas. Modifikasi struktur kimia senyawa turunan benzokuinon dengan perpanjangan gugus alkil dilaporkan dapat meningkatkan lipofilisitas. Penambahan gugus halogen pada ujung rantai alkil bertujuan untuk mengatasi masalah kelarutan [11]. Salah satu contoh turunan senyawa benzokuinon yaitu mitokuinon dan demetoksimitokuinon (**Gambar 2.2**) [12].



Gambar 2.2 Struktur senyawa turunan benzokuinon (a) mitokuinon (b) demetoksimitokuinon

2.2 Reaksi Oksidasi

Reaksi oksidasi adalah reaksi penambahan jumlah ikatan C-O atau pengurangan jumlah ikatan C-H [13]. Contoh reaksi oksidasi yang dilakukan dalam sintesis senyawa organik yaitu reaksi hidrokuinon dengan $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ menghasilkan senyawa *p*-benzokuinon yang berwarna kuning dengan yield sebesar 76-81%. Reaksi oksidasi senyawa tersebut ditunjukkan pada **Gambar 2.3** [14].

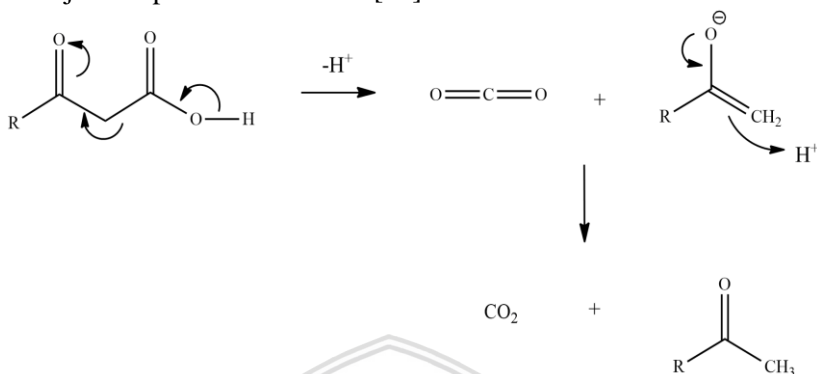


Gambar 2.3 Reaksi oksidasi hidrokuinon menjadi benzokuinon

2.3 Reaksi Dekarboksilasi dan Alkilasi

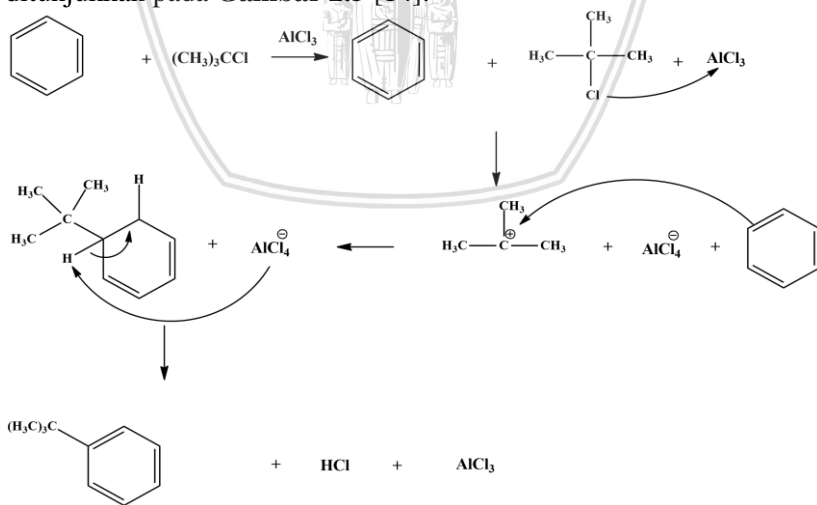
Reaksi dekarboksilasi adalah reaksi senyawa asam karboksilat memutus satu karbon menghasilkan CO_2 . Reaksi dekarboksilasi umumnya menggunakan pemanasan pada temperatur yang tinggi.

Mekanisme reaksi dekarboksilasi senyawa asam karboksilat ditunjukkan pada **Gambar 2.4** [14].



Gambar 2.4 Reaksi dekarboksilasi

Gugus alkil adalah rantai alkana yang kehilangan satu atom hidrogen. Alkilasi adalah menambahkan gugus alkil ke dalam suatu senyawa. Pada senyawa aromatis, alkilasi terjadi dengan cara substitusi salah satu atom hidrogen dengan gugus alkil dan berlangsung dengan adanya katalis. Contoh reaksi alkilasi yaitu alkilasi Friedel-Craft antara benzena dan *tert*-butil klorida dengan katalis AlCl_3 yang ditunjukkan pada **Gambar 2.5** [14].



Gambar 2.5 Reaksi alkilasi Friedel-Craft

2.4 Koefisien Partisi dalam sistem oktanol-air

Koefisien partisi ($\log P$) adalah parameter distribusi obat di dalam tubuh yang menyatakan sifat fisik obat dan aktivitas biologinya. Suatu obat harus mempunyai sifat lipofilisitas yang baik sehingga mampu menembus membran lipid bilayer dalam sel, kecepatan absorpsi dan distribusinya juga baik [8,15]. Aturan Lipinski (*rule of five*) mengatur tentang pentingnya desain suatu obat. Lima syarat Lipinski yaitu mempunyai hidrogen donor kurang dari 5, mempunyai hidrogen akseptor kurang dari 10, berat molekul kurang dari 500, koefisien partisi ($\log P$) kurang dari 5 [8].

Koefisien partisi ($\log P$) dapat diukur dengan penentuan distribusi senyawa dalam sistem oktanol dan air. Nilai koefisien partisi mengacu pada perbandingan konsentrasi senyawa dalam fasa oktanol dan air yang ditentukan secara eksperimen dengan metode yang sering digunakan yaitu *shake-flask*. Pengukuran koefisien partisi biasa dilakukan pada pH 7,4 yang merupakan pH darah normal pada manusia. Koefisien partisi ($\log P$) dapat dihitung dengan rumus pada **persamaan 2.1** [16].

$$\log P = \log \frac{C_{\text{oktanol}}}{C_{\text{air}}} \quad (2.1)$$

Keterangan :

Log P : Koefisien partisi

C oktanol : Konsentrasi senyawa dalam fasa oktanol

C air : Konsentrasi senyawa dalam fasa air

2.5 Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi lapis tipis (KLT) adalah kromatografi padat-cair dengan fasa diam berupa lapisan tipis (silika alumina) dan fasa gerak berupa kombinasi pelarut (heksana, etil asetat, kloroform, aseton, metanol, dan air). Prinsip pemisahannya berdasarkan perbedaan polaritas senyawa. Hasil kromatografi lapis tipis berupa spot noda pada plat [17,18]. Parameter penentuan hasil kromatografi lapis tipis yaitu nilai R_f (*Retardation factor*). Nilai R_f merupakan perbandingan jarak tempuh senyawa terhadap jarak tempuh pelarut, dapat dituliskan seperti **persamaan 2.2** [19].

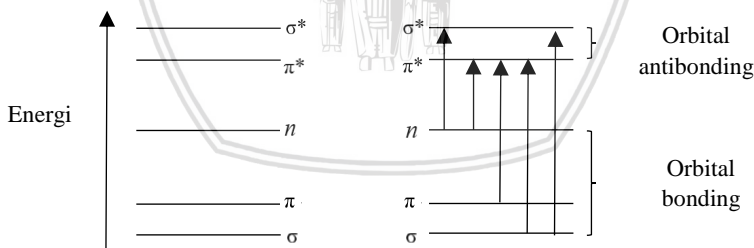
$$R_f = \frac{\text{jarak migrasi senyawa}}{\text{jarak migrasi pelarut}} \quad (2.2)$$

2.6 Kromatografi Kolom

Kromatografi kolom adalah metode pemisahan yang prinsipnya berdasarkan kompetisi zat terlarut (sampel) dan fasa gerak (pelarut) dengan permukaan fasa diam (silika). Kromatografi kolom termasuk jenis kromatografi adsorpsi dimana kekuatan adsorpsinya tergantung gugus fungsional yang menentukan kepolaran. Adsorben yang umum digunakan yaitu: silika gel. Silika yang kontak dengan pelarut maka permukaannya akan ditutupi oleh lapisan pelarut [20]. Fraksinasi pada kromatografi kolom dilakukan berdasarkan hasil uji KLT. Fraksi dengan pola noda yang sama digabungkan sehingga diperoleh fraksi yang memiliki sifat hampir sama. Visualisasi noda dilakukan dengan bantuan lampu UV [18].


2.7 Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometri UV-Vis adalah metode analisis berdasarkan interaksi materi dengan radiasi sinar UV-Vis pada panjang gelombang 190-800 nm. Absorpsi radiasi elektromagnetik menyebabkan transisi elektronik dari *High Occupied Molecular Orbital* (HOMO) ke *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO). Tingkatan energi dan macam transisi elektronik ditunjukkan pada **Gambar 2.6**. Berikut tabel jenis transisi elektron pada suatu senyawa ditunjukkan pada **Tabel 2.1** [21].



Gambar 2.6 Tingkatan energi dan jenis transisi elektronik

Tabel 2.1 Jenis transisi elektron pada senyawa

Tingkat energi	Jenis transisi	Golongan senyawa
	$\sigma \longrightarrow \sigma^*$	Alkana
	$\sigma \longrightarrow \pi^*$	Karbonil
	$\pi \longrightarrow \pi^*$	Alkena, karbonil
	$n \longrightarrow \sigma^*$	Oksigen, halogen
	$n \longrightarrow \pi^*$	Karbonil

Pengukuran secara kuantitatif dengan menggunakan Hukum Lambert-Beer dimana nilai absorbansi linear dengan konsentrasi. Pengukuran secara kualitatif dilakukan dengan mengamati pergeseran panjang gelombang pada spektrum hubungan fungsi gelombang terhadap absorbansi. Pergeseran panjang gelombang ada 4 macam, yaitu: batokromik (pergeseran ke energi yang lebih rendah atau panjang gelombang yang lebih tinggi), hipsokromik (pergeseran ke energi yang lebih tinggi dan panjang gelombang yang lebih rendah), hiperkromik (penambahan intensitas), dan hipokromik (pengurangan intensitas) [21].

2.8 Spektrofotometri Inframerah (FT-IR)

Spektroskopi inframerah adalah metode analisis untuk identifikasi struktur senyawa berdasarkan interaksinya dengan radiasi inframerah pada daerah 10,000-100 cm^{-1} . Senyawa yang menyerap radiasi inframerah akan mengalami gerakan vibrasi. Nilai vibrasi setiap ikatan berbeda karena menyerap radiasi inframerah pada panjang gelombang yang berbeda. Informasi absorpsi inframerah akan muncul sebagai spektra yang menunjukkan hubungan antara persen transmitansi (%T) dengan panjang gelombang (cm^{-1}) [22]. Berikut tabel dari daerah serapan inframerah pada suatu gugus fungsi ditunjukkan pada **Tabel 2.2** [21].

Tabel 2.2 Daerah serapan inframerah gugus fungsi

Gugus fungsi	Golongan senyawa	Frekuensi (cm^{-1})	Intensitas
C-H	Alkana	3000-2850	kuat

Gugus fungsi	Golongan senyawa	Frekuensi (cm ⁻¹)	Intensitas
	CH (sp ₃)	2900, 1450 dan 1375	sedang
	CH (sp ₂)	3100, 1465	sedang
	Aromatis	3150-3050	kuat
C=C	Aromatis	1600 dan 1475	sedang-lemah
C=O	Keton	1725-1705	kuat
C-H	Alkana	715-725	sedang
<i>longchain</i>			
O-H	Alkohol	3200-3650	kuat
C-Br	Alkil bromida	510-650	sedang


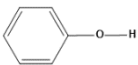

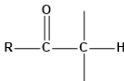
2.9 Spektrometri NMR

Spektrometri *Nucleic Magnetic Resonance* (NMR) adalah metode untuk menentukan struktur kimia suatu senyawa. Prinsipnya yaitu dalam pengaruh medan magnet sampel dapat mengabsorpsi radiasi elektromagnetik pada daerah frekuensi radio [22]. Data NMR umumnya dikombinasikan dengan data FTIR untuk menentukan struktur kimia senyawa yang belum diketahui. Proton dalam molekul memiliki nilai frekuensi resonansi berbeda-beda, hal ini karena pengaruh lingkungan sekelilingnya sehingga nilainya spesifik [21].

Senyawa standar yang umum digunakan dalam pengukuran NMR yaitu TMS (*tetramethylsilane*) karena proton pada gugus metilnya sangat terlindungi. Pada kimia organik untuk analisa senyawa umumnya digunakan ¹H-NMR dan ¹³C-NMR. Inti yang terlindungi oleh elektron menimbulkan efek perlindungan yang disebut pergeseran kimia (*chemical shift*) dengan satuan unit delta (δ) atau ppm (*part per million*). Nilai pergeseran kimia ¹H-NMR ditunjukkan pada **Tabel 2.3** [21].

Tabel 2.3 Pergeseran kimia ¹H-NMR

¹ H-NMR	Pergeseran Kimia (ppm)
R- CH ₃	0,7-1,3
R-CH ₂ -R	1,2-1,4
(R ₃)-CH	1,4

¹ H-NMR	Pergeseran Kimia (ppm)
	6,5-8
	4,0-7,0
	2,7-4,1
	2,1-2,4

2.10 High Pressure Liquid Chromatography

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) adalah metode pemisahan dengan menggunakan tekanan tinggi. HPLC digunakan secara luas dalam ilmu forensik, farmasi, biokimia dan kimia organik. HPLC dapat memisahkan dan menentukan spesi golongan organik, anorganik dan biologi. HPLC terdiri dari beberapa komponen yaitu fasa gerak, pompa analitik, injektor, kolom dan detektor. HPLC memisahkan berdasarkan perbedaan afinitas dari senyawa yang akan dipisahkan [17]. Hasil pemisahan dapat ditampilkan untuk dianalisis dan dibandingkan dengan kromatogram standart [21]. Kromatogram memuat data waktu retensi, intensitas tinggi puncak dan luas area suatu senyawa yang telah terpisahkan. Luas area dari puncak dapat digunakan untuk menentukan kadar dari suatu senyawa yang telah dipisahkan [16].

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia Organik, Laboratorium Instrumentasi dan Laboratorium Kimia Fisik Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya mulai bulan Januari hingga Mei 2018.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu neraca analitik *Ohaus*, seperangkat alat refluks, *magnetic stirrer*, corong pisah, corong gelas, peralatan gelas, kertas saring, pipet ukur 10 mL, mikro pipet, *rotary evaporator* IKA RV 10 digital, seperangkat alat kromatografi lapis tipis, seperangkat alat kromatografi kolom, spektrofotometer FTIR Shimadzu 8400S, spektrofotometer UV-Visible double beam Shimadzu 1600, spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR Varian 400 dan 600, *Orbital Shake Merk Edmund Buhler SM 25* dan HPLC Shimadzu LC-20AD Prominence.

3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 2,3,5-Trimetil-1,4-hidrokuinon Sigma Aldrich *pro analysis*, Timokuinon Sigma Aldrich *pro analysis*, KBrO_3 Merck *pro analysis*, H_2SO_4 2,5 M, Dietil eter, Na_2SO_4 anhidrat Merck *pro analysis*, Kloroform, n-Heksana, Asam Bromoheksanoat Sigma Aldrich *pro analysis*, AgNO_3 , Asetonitril Sigma Aldrich *pro analysis*, H_2O , $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ Sigma Aldrich *pro analysis*, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Na_2HPO_4 , 1-Oktanol Sigma Aldrich *pro analysis*, Metanol Sigma Aldrich *pro analysis*, aquades, Asam Asetat, *sea sand* dan silika gel.

3.3 Tahapan Penelitian

3.3.1 Tahap sintesis senyawa turunan benzokuinon

1. Sintesis 2,3,5-Trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)
2. Sintesis 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)

3. Karakterisasi senyawa hasil sintesis
4. Analisis data

3.3.2 Tahap penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air

1. Pembuatan buffer fosfat pH 7,4
2. Penjuanan buffer fosfat dan oktanol
3. Penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air senyawa hasil sintesis dan timokuinon menggunakan HPLC.
4. Analisis data

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)

Sintesis TMBQ dilakukan berdasarkan prosedur Antonenko dengan modifikasi [8]. TMHQ (18 mmol; 2,74 gram) direaksikan dengan KBrO_3 (6 mmol; 1,00 gram), 18 mL H_2O dan 0,9 mL H_2SO_4 2,5 M sambil diaduk pada temperatur 40-50°C dan 40-45°C selama 60 menit dan 90 menit. Kemudian campuran diekstraksi menggunakan dietil eter. Lapisan organik dipisahkan dan dikeringkan menggunakan Na_2SO_4 anhidrat kemudian pelarut diuapkan dengan *rotary evaporator* vakum pada temperatur 35°C dan kecepatan putaran 20 rpm. *Crude product* yang dihasilkan dianalisis menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan eluen n-heksana:kloroform (8:2). Kemudian dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan *silica gel* dengan eluen n-heksana:kloroform (8:2). Karakterisasi dilakukan menggunakan spektrofotometer FTIR Shimadzu 8400S, spektrofotometer UV-Vis Shimadzu 1600, dan spektrometer $^1\text{H-NMR}$.

3.4.2 Sintesis 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)

Sintesis TMBQ5 dilakukan berdasarkan prosedur Antonenko dengan modifikasi [8]. TMBQ (4 mmol; 0,60 gram) direaksikan dengan asam bromohexanoat (4,2 mmol; 0,82 gram), AgNO_3 (2 mmol; 0,34 gram) dan campuran asetonitril:air sebanyak 14 mL dengan perbandingan (2:1) sambil diaduk hingga mencapai temperatur 90°C. Kemudian ditambahkan larutan yang dibuat dari $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (4 mmol; 0,92 gram) dan 6 mL H_2O . Ditambahkan tetes demi tetes ke dalam campuran sambil diaduk. Reaksi dilanjutkan pada

temperatur 90-92°C dan 90-95°C selama 5 jam dan 6 jam. Hasil reaksi disaring dan diambil filtratnya. Filtrat diekstrak dengan dietil eter dan diambil lapisan organik. Lapisan organik dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrat. Pelarut diuapkan dengan *rotary evaporator* vakum pada temperatur 35°C dan kecepatan putaran 20 rpm. *Crude product* yang dihasilkan dianalisis menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan eluen n-heksana:kloroform (8:2). Kemudian dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan eluen n-heksana:kloroform (8:2). Karakterisasi dilakukan menggunakan spektrofotometer FTIR Shimadzu 8400S, spektrofotometer UV-Vis Shimadzu 1600, dan spektrometer ¹H-NMR .

3.4.3 Karakterisasi produk hasil sintesis

a. Karakterisasi menggunakan Kromatografi Lapis Tipis

Karakterisasi KLT dilakukan dengan mentotolkan produk hasil sintesis dan *starting material* pada plat silika yang telah siap. Bejana pengembang diisi dengan pelarut n-heksana:kloroform rasio (8:2). Plat silika dimasukkan dan dielus hingga mencapai tanda batas. Plat diangkat dan spot noda yang terbentuk diamati di bawah sinar UV.

b. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis

Karakterisasi spektrofotometer UV-Vis diawali dengan melakukan baseline menggunakan pelarut metanol pada panjang gelombang 200-400 nm. Sampel yang telah diencerkan menggunakan metanol diukur absorbansi dan panjang gelombang maksimumnya. Hasil panjang gelombang maksimum didapatkan dari absorbansi yang memiliki nilai mendekati 1. Spesifikasi spektrofotometer UV-Vis yang digunakan yaitu:

Tipe alat : UV-1600 series

c. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer FTIR

Karakterisasi FTIR dimulai dengan membuat background menggunakan serbuk KBr atau NaCl *windows*. Jika sampel berupa padatan maka dicampur dengan serbuk KBr dan dibuat *pellet*. Jika sampel berupa cairan maka langsung ditetaskan pada NaCl *windows*. Kemudian dimasukkan dalam ruang sampel. Identifikasi dilakukan dengan menembakkan sinar infra merah ke sampel sehingga

repository.ub.ac.id

menghasilkan spektra puncak dengan intensitas tertentu pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} . Spesifikasi spektrofotometer infra merah yang digunakan yaitu:

Tipe alat	: Shimadzu 8400S
Interferometer	: Tipe Michelson
Sistem optik	: Sinar tunggal
Sumber inframerah	: Keramik globular
Medium sampel	: NaCl window dan KBr

d. Karakterisasi menggunakan spektrometer $^1\text{H-NMR}$

Karakterisasi spektrometer $^1\text{H-NMR}$ dilakukan dengan melarutkan 0,2 mg sampel dalam NMR *tube* dengan 1 mL CDCl_3 . Sampel yang telah larut dimasukkan ke dalam instrumen NMR pada frekuensi 400 MHz lalu diukur nilai pergeseran kimianya. Analisis NMR dilakukan di Laboratorium Instrumentasi, Universitas Okayama, Japan.

3.4.4 Penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air

a. Pembuatan larutan buffer fosfat pH 7,4

Larutan buffer fosfat pH 7,4 dapat dibuat dengan cara mencampur 69 mL $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0,1 M dicampur dengan 310 mL $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,1 M dan disesuaikan hingga pH larutan 7,4.

b. Penjenuhan buffer fosfat dan oktanol

Larutan buffer fosfat pH 7,4 dijenuhkan dengan oktanol. Penjenuhan dilakukan dengan mengambil 30 mL buffer fosfat pH 7,4 dan dimasukkan dalam corong pisah. Kemudian ditambah tetes demi tetes oktanol, dikocok hingga jenuh (terbentuk 2 lapisan). Setelah itu kedua fasa dipisahkan dan fasa air ditampung.

Oktanol dijenuhkan dengan buffer fosfat pH 7,4. Penjenuhan oktanol dengan buffer fosfat dilakukan dengan mengambil 30 mL oktanol dan dimasukkan dalam corong pisah. Kemudian ditambah tetes demi tetes buffer fosfat pH 7,4 dan dikocok hingga jenuh (terbentuk 2 lapisan). Setelah itu kedua fasa dipisahkan dan fasa organik ditampung.

Fasa oktanol dan fasa air yang telah dijenuhkan kemudian dimasukkan dalam corong pisah, dikocok dan dipisahkan antara fasa

oktanol dan fasa air. Fasa oktanol dan air yang telah dipisahkan kemudian didiamkan minimal selama 24 jam.

c. Preparasi sampel

Senyawa hasil sintesis dan timokuinon dilarutkan dalam oktanol yang telah dijenuhkan hingga mencapai konsentrasi 10 mM, kemudian ditambahkan fasa air yang telah dijenuhkan dengan perbandingan volume pada **Tabel 3.1**. Partisi a dan b dikocok dengan *orbital shaker* selama 1 jam pada temperatur kamar dengan kecepatan 200 rpm. Kemudian dipisahkan fasa oktanol dan fasa airnya. Selanjutnya dilakukan pengukuran konsentrasi dengan menggunakan HPLC.

Tabel 3.1 Komposisi senyawa pada penentuan koefisien partisi

Partisi	Massa	Massa
Oktanol : Air	$C_{14}H_{19}O_2Br$	Timokuinon
(mL)	(mg)	(mg)
3 : 7	8,98	4,93

d. Pengukuran koefisien partisi senyawa dengan HPLC

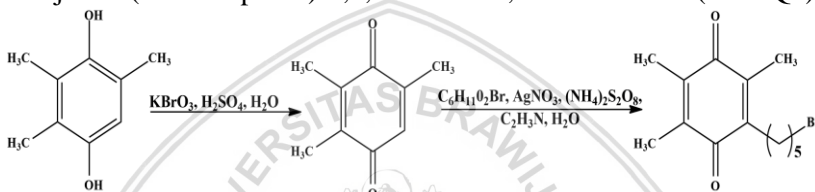
Timokuinon dan senyawa turunan hasil sintesis dianalisis menggunakan instrumen HPLC. Analisis ini dilakukan dengan menginjeksikan 2 μ L sampel pada instrumen HPLC dengan laju alir 0,5mL/menit. Spesifikasi alat yang digunakan adalah sebagai berikut:

Tipe alat	: Shimadzu LC-20AD Prominence
Detektor	: UV Shimadzu SPD20A pada λ_{maks} masing-masing senyawa (timokuinon: 254 nm dan TMBQ5: 273 nm)
Fase diam	: kolom C18, Shim-Pack CLC-ODS (5 μ m, 4,6 mm x 250 mm)
Fase gerak	: 97% asetonitril:air (7:3) dan 3% asam asetat.
Temperatur	: 37°C



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

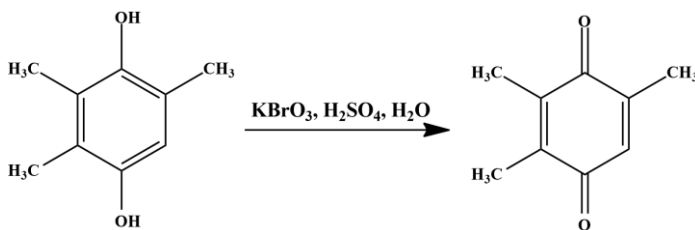
Pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon melalui tahapan reaksi oksidasi dan alkilasi yang ditunjukkan pada **Gambar 4.1**. Tahapan pertama yaitu 2,3,5-trimetil-1,4-hidrokuinon (TMHQ) dioksidasi menjadi 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ). Tahapan kedua yaitu 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ) dialkili dengan perpanjangan rantai karbon menggunakan asam bromohexanoat menjadi 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5).



Gambar 4.1 Tahapan sintesis senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)

4.1 Sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)

Senyawa 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ) disintesis melalui reaksi oksidasi 2,3,5-trimetil-1,4-hidrokuinon (TMHQ) dengan KBrO_3 , H_2SO_4 dan H_2O menggunakan metode refluks pada temperatur $40\text{--}50^\circ\text{C}$ dan $40\text{--}45^\circ\text{C}$ selama 60 menit dan 90 menit. Reaksi ini bertujuan mengoksidasi gugus alkohol pada TMHQ menjadi gugus karbonil keton pada TMBQ yang ditunjukkan pada **Gambar 4.2** (mekanisme reaksi di lampiran B.1).



Gambar 4.2 Sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)

Hasil reaksi diekstrak dengan dietil eter dan dipisahkan fasa organiknya. Fasa organik dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrat dan dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* dengan kecepatan 20 rpm pada temperatur 35°C untuk menguapkan pelarut dietil eter. *Crude product* dianalisis menggunakan KLT dengan fasa gerak n-heksana:kloroform (8:2) dan dibandingkan kepolarannya dengan *starting material* TMHQ. Hasil KLT berupa noda diamati di bawah sinar UV dan dihitung nilai R_f (*Retardation factor*). *Crude product* dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan *silica gel* dengan eluen n-heksana:kloroform (8:2) sehingga didapatkan produk oksidasi TMBQ. Senyawa TMBQ murni diuji sifat fisikokimia menggunakan KLT, spektrofotometer FTIR, spektrofotometer UV-Vis dan spektrometer $^1\text{H-NMR}$. Tabulasi data sintesis TMBQ ditunjukkan dalam **Tabel 4.1**.

Tabel 4.1 Tabulasi data sintesis TMBQ

Entry	Temperatur reaksi ($^\circ\text{C}$)	Waktu reaksi (min)	Massa TMHQ (g)	Massa TMBQ (g)	Yield (%)
1	40-50	60	2,74	1,70	62,89
2	40-45	90	2,74	1,63	60,30

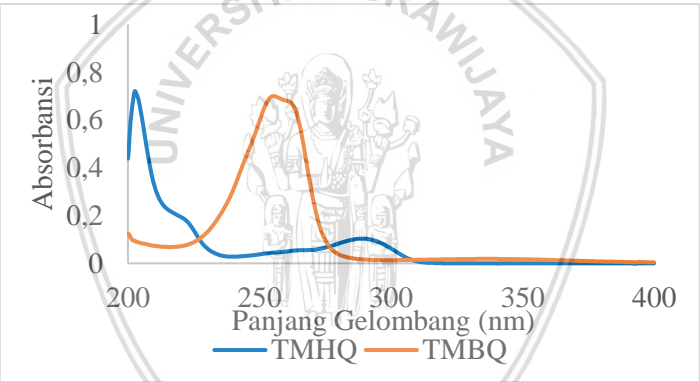
Berdasarkan tabulasi data sintesis TMBQ pada **Tabel 4.1** variasi waktu reaksi 60 menit memiliki persen yield lebih banyak dibandingkan dengan waktu reaksi 90 menit. Hasil yang diperoleh pada entry 1 dan 2 berupa padatan berwarna kuning. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Antonenko (2008) bahwa hasil sintesis dari senyawa TMBQ berupa padatan [7]. Uji fisikokimia dengan KLT dapat menentukan sifat kepolaran senyawa berdasarkan nilai R_f yang diperoleh. Semakin besar nilai R_f maka semakin non polar senyawa tersebut, begitupun sebaliknya. Senyawa produk TMBQ memiliki nilai R_f yang lebih besar dibandingkan *starting material* TMHQ. Hal ini menunjukkan produk TMBQ memiliki sifat yang lebih non polar (**Tabel 4.2**).

Tabel 4.2 Nilai *R_f* produk TMBQ dan TMHQ

Senyawa	Nilai <i>R_f</i> *
TMHQ	0,15
TMBQ	0,20

*Pelarut n-heksana:kloroform (8:2) v/v

Uji fisikokimia dengan spektrofotometer UV-Vis senyawa produk TMBQ menggunakan pelarut metanol bertujuan untuk mengetahui panjang gelombang maksimum (λ_{maks}). Hasilnya menunjukkan adanya pergeseran panjang gelombang yang lebih besar (*bathochromic shift*) pada senyawa TMBQ dibandingkan *starting material* TMHQ. Hal tersebut disebabkan adanya eksitasi elektron dari $n \rightarrow \pi^*$ dan $\pi \rightarrow \pi^*$. Spektra UV-Vis produk TMBQ dibandingkan TMHQ ditunjukkan pada **Gambar 4.3**.



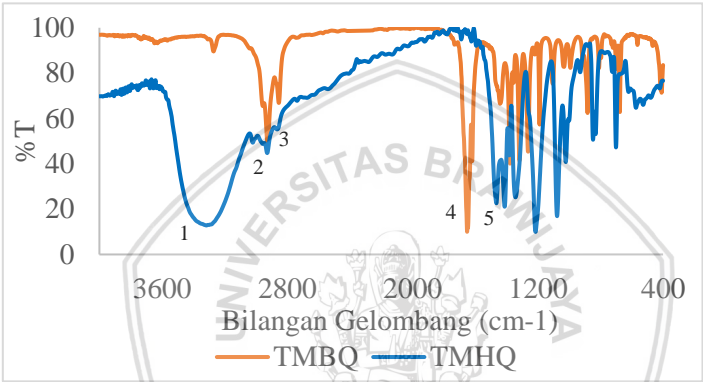
Gambar 4.3 Spektra UV-Vis produk TMBQ dan TMHQ

Tabel 4.3 Panjang gelombang maksimum produk TMBQ dan TMHQ

Senyawa	λ_{maks} (nm)*
TMHQ	202,80
TMBQ	255,40

* Pelarut metanol

Uji fisikokimia dengan spektrofotometer FT-IR bertujuan untuk mengetahui gugus fungsi pada produk sintesis. Hasilnya TMHQ dan TMBQ mempunyai serapan FT-IR yang berbeda. Perbedaan yang signifikan terdapat pada hilangnya serapan gugus (-OH) alkohol TMHQ pada bilangan gelombang 3316,17 cm^{-1} dan munculnya serapan gugus (C=O) karbonil keton TMBQ pada bilangan gelombang 1647,80 cm^{-1} . Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa reaksi oksidasi TMHQ menjadi TMBQ berhasil dilakukan. Spektra FTIR produk TMBQ dibandingkan TMHQ ditunjukkan pada **Gambar 4.4**.

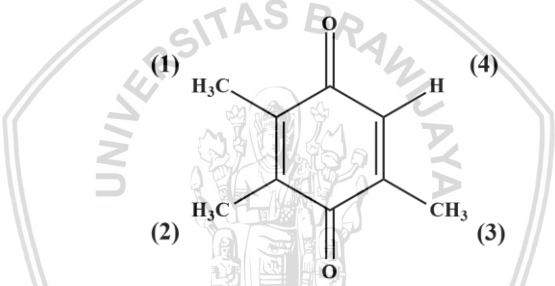


Gambar 4.4 Spektra FT-IR produk TMBQ dan TMHQ

Tabel 4.4 Interpretasi gugus fungsi produk TMBQ dan TMHQ

No	Bilangan Gelombang (cm^{-1})		Gugus Fungsi
	TMHQ	TMBQ	
1	3316,17	-	O-H
2	3021,08	2924,65	C-H sp^2 stretch
3	2928,50	2853,29	C-H sp^3 stretch
4	-	1647,80	C=O
5	1412,66	1441,49	C=C

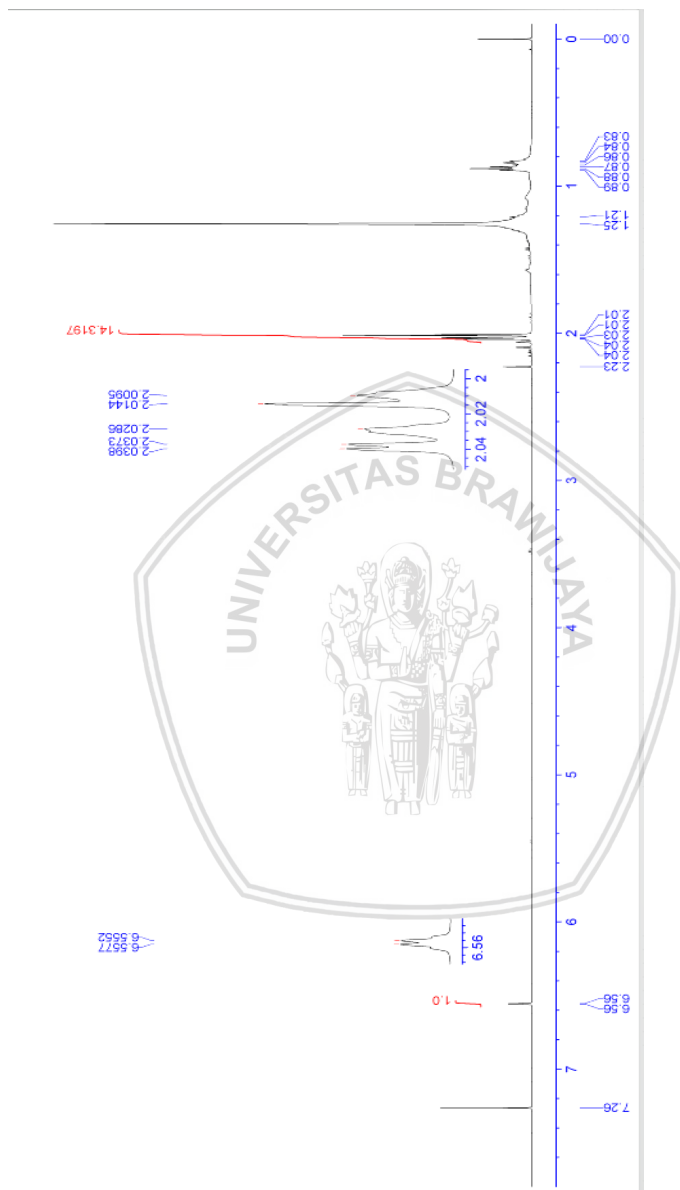
Uji fisikokimia dengan spektrometer $^1\text{H-NMR}$ bertujuan untuk mendukung data FT-IR. Analisis dilakukan menggunakan pelarut CDCl_3 dengan kekuatan medan magnet 400 MHz. Hasil karakterisasi $^1\text{H-NMR}$ pada senyawa TMBQ diperoleh 4 puncak hidrogen dengan nilai pergeseran kimia ditunjukkan pada **Tabel 4.5**. Keberhasilan reaksi oksidasi terbukti dengan adanya puncak hidrogen pada pergeseran kimia 6,56 ppm yang merupakan hidrogen yang terikat pada cincin kuinon dengan puncak doublet dan tiga puncak hidrogen pada pergeseran kimia 2,01-2,04 ppm yang merupakan hidrogen yang terikat pada metil dengan puncak singlet dan doublet. Adapun puncak hidrogen lain yaitu pada pergeseran kimia 0,88 ppm diindikasikan dari pelarut n-heksana, pada 1,21 ppm dari pelarut dietil eter, pada 7,26 dari pelarut kloroform [23]. Spektra $^1\text{H-NMR}$ produk TMBQ ditunjukkan pada **Gambar 4.6**.



Gambar 4.5 Elusidasi struktur produk oksidasi TMBQ

Tabel 4.5 Interpretasi spektra $^1\text{H-NMR}$ produk oksidasi TMBQ

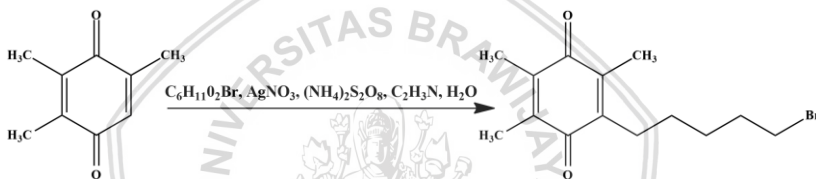
No	δ (ppm)	splitting	H	J (Hz)	Tipe Hidrogen
1	2,01	Singlet	3	-	Ar-CH ₃
2	2,03	Singlet	3	-	Ar-CH ₃
3	2,04	Doublet	3	1	Ar-CH ₃
4	6,56	Doublet	1	1	Ar-H



Gambar 4.6 Spektra ^1H -NMR produk TMBQ (CDCl_3 , 400MHz)

4.2 Sintesis 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)

Senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5) disintesis melalui reaksi dekarboksilasi dan alkilasi senyawa 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ) menggunakan metode refluks. TMBQ direaksikan dengan asam bromoheksanoat, AgNO_3 , dan asetonitril: H_2O (2:1) sampai temperatur 90°C . Penambahan AgNO_3 menyebabkan terjadinya reaksi dekarboksilasi pada asam bromoheksanoat yang ditandai dengan lepasnya CO_2 . Reaksi dihentikan dan ditambahkan larutan $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ tetes demi tetes kemudian reaksi dilanjutkan pada temperatur $90\text{--}92^\circ\text{C}$ dan $90\text{--}95^\circ\text{C}$ selama 5 jam dan 6 jam. Reaksi ini menyebabkan perpanjangan alkil pada senyawa TMBQ yang ditunjukkan pada **Gambar 4.7** (mekanisme reaksi di lampiran B.2).



Gambar 4.7 Sintesis 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)

Hasil reaksi disaring dan diambil filtratnya. Filtrat diekstrak dengan dietil eter dan dipisahkan fasa organik. Fasa organik dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrat dan dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* dengan kecepatan 20 rpm pada temperatur 35°C untuk menguapkan pelarut dietil eter. *Crude product* dianalisa menggunakan KLT dengan fasa gerak n-heksana:kloroform (8:2) dan dibandingkan kepolarannya dengan *starting material* TMBQ. Hasil KLT berupa noda diamati di bawah sinar UV dan dihitung nilai R_f (*Retardation factor*). *Crude product* dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan *silica gel* dengan eluen n-heksana:kloroform (8:2) sehingga didapatkan produk alkilasi TMBQ5. Senyawa TMBQ5 murni diuji sifat fisikokimia menggunakan KLT, spektrofotometer FTIR, spektrofotometer UV-Vis dan spektrometer $^1\text{H-NMR}$. Tabulasi data sintesis TMBQ5 ditunjukkan dalam **Tabel 4.6**

Tabel 4.6 Tabulasi data sintesis TMBQ5

Entry	Temperatur reaksi (°C)	Waktu reaksi (jam)	Massa <i>crude</i> <i>product</i> (g)	Massa TMBQ5 (g)	Yield (%)
1	90-92	5	1,92	0,39	32,59
2	90-95	6	1,13	<i>n.d</i> *	<i>n.d</i> *

**n.d* = tidak dilakukan pemurnian produk

Berdasarkan data sintesis TMBQ5 pada **Tabel 4.6** waktu reaksi mempengaruhi hasil reaksi. Variasi waktu reaksi 5 jam menghasilkan *crude product* yang lebih banyak dibandingkan dengan waktu reaksi 6 jam. *Crude product* yang diperoleh pada entry 1 dan 2 berupa cairan berwarna kuning. Pada entry kedua tidak dilakukan pemurnian lebih lanjut karena *crude product* yang dihasilkan jumlahnya lebih sedikit. Produk TMBQ5 berupa padatan berwarna kuning. Uji fisikokimia dengan KLT yang ditunjukkan pada **Tabel 4.7** diperoleh nilai *R_f* produk TMBQ5 lebih besar dibandingkan *starting material* TMBQ. Hal ini menunjukkan bahwa produk TMBQ5 memiliki sifat yang lebih non polar.

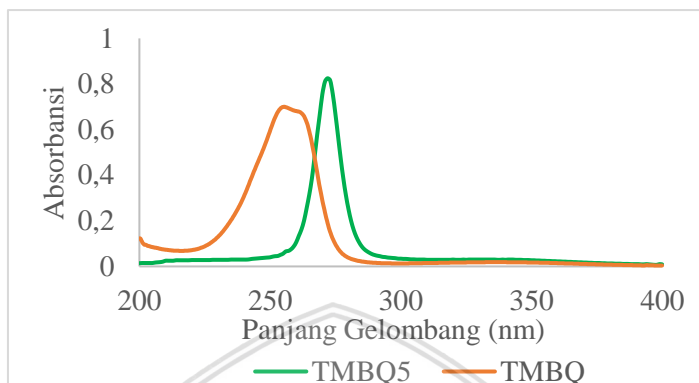
Tabel 4.7 Nilai *R_f* produk TMBQ5 dan TMBQ

Senyawa	Nilai <i>R_f</i> *
TMBQ	0,20
TMBQ5	0,27

*Pelarut n-heksana:kloroform (8:2) v/v

Uji fisikokimia dengan spektrofotometer UV-Vis senyawa produk TMBQ5 menggunakan pelarut metanol bertujuan untuk mengetahui panjang gelombang maksimum (λ_{maks}). Berdasarkan spektra UV-Vis produk TMBQ5 dibandingkan TMBQ pada **Gambar 4.8** menunjukkan adanya pergeseran panjang gelombang yang lebih besar (*bathochromic shift*) pada senyawa TMBQ5 dibandingkan *starting material* TMBQ yang disebabkan oleh penambahan gugus alkil. Penambahan alkil pada quinon dapat menambah panjang

gelombang sejumlah 12-18 nm [7,24]. Hal ini mengindikasikan bahwa reaksi alkilasi berhasil dilakukan.



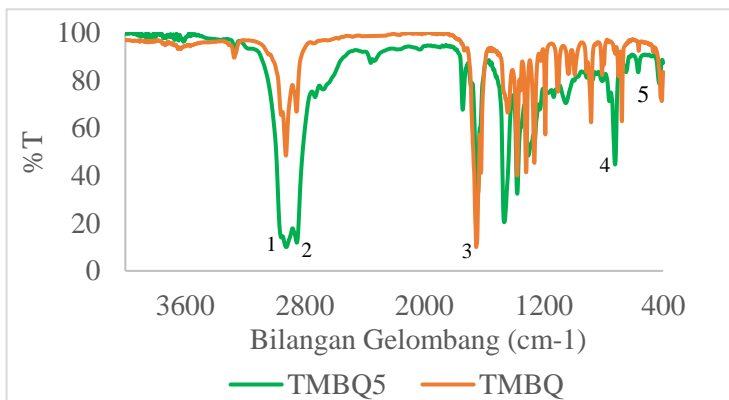
Gambar 4.8 Spektra UV-Vis produk TMBQ5 dan TMBQ

Tabel 4.8 Panjang gelombang maksimum produk TMBQ5 dan TMBQ

Senyawa	λ_{maks} (nm)*
TMBQ	255,40
TMBQ5	272,40

* Pelarut metanol

Uji fisikokimia dengan spektrofotometer FT-IR bertujuan untuk mengetahui gugus fungsi pada produk sintesis. Hasilnya ditunjukkan pada **Gambar 4.9**, TMBQ dan TMBQ5 mempunyai serapan FT-IR yang berbeda. Perbedaan yang signifikan pada spektra TMBQ5 yaitu munculnya serapan gugus (C-Br) pada bilangan gelombang 648,80 cm^{-1} dan serapan gugus (C-H *longchain*) pada bilangan gelombang 722,09 cm^{-1} . Perbedaan tersebut membuktikan bahwa reaksi alkilasi TMBQ menjadi TMBQ5 berhasil dilakukan. Interpretasi gugus fungsi ditunjukkan pada **Tabel 4.9**.



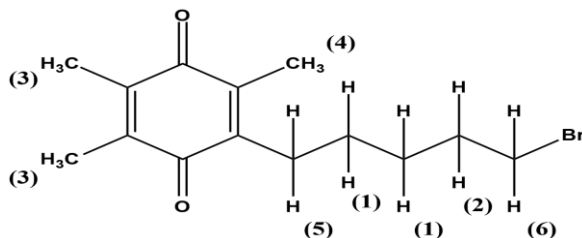
Gambar 4.9 Spektra FT-IR produk TMBQ5 dan TMBQ

Tabel 4.9 Interpretasi gugus fungsi produk TMBQ5 dan TMBQ

No	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)		Gugus Fungsi
	TMBQ	TMBQ ₅	
1	2924,65	2922,72	C-H sp ²
2	2853,29	2853,29	C-H sp ³
3	1647,86	1645,93	C=O
4	-	722,09	C-H <i>longchain</i>
5	-	648,80	C-Br

Uji fisikokimia dengan spektrometer ¹H-NMR bertujuan untuk mendukung data FT-IR. Analisis dilakukan menggunakan pelarut CDCl₃ dengan kekuatan medan magnet 400 MHz. Hasil karakterisasi ¹H-NMR pada senyawa TMBQ5 diperoleh 6 puncak hidrogen dengan nilai pergeseran kimia yang ditunjukkan pada **Tabel 4.10**. Keberhasilan reaksi alkilasi terbukti dengan hilangnya puncak hidrogen pada pergeseran kimia 6,56 ppm dan munculnya puncak hidrogen pada pergeseran kimia 1,4-1,9 ppm yang merupakan alkana. Adapun puncak hidrogen lain yaitu pada pergeseran kimia 0,88 ppm diindikasikan dari pelarut n-heksana, pada 1,21 ppm dari pelarut dietil eter, pada 7,26 dari pelarut kloroform dan pada 1,56 dari pelarut H₂O

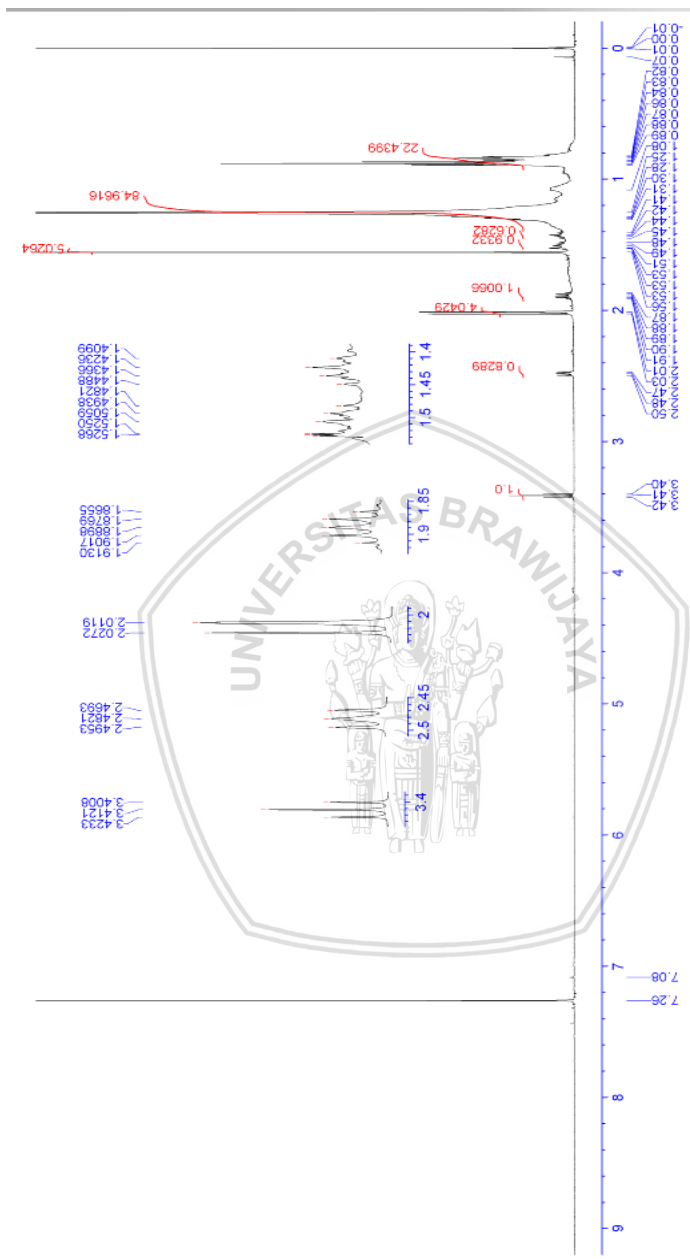
[23]. Spektra ^1H -NMR produk TMBQ5 ditunjukkan pada **Gambar 4.11**.



Gambar 4.10 Elusidasi struktur produk alkilasi TMBQ5

Tabel 4.10 Interpretasi spektra ^1H -NMR produk alkilasi TMBQ5

No	δ (ppm)	splitting	H	J (Hz)	Tipe Hidrogen
1	1,48	Multiplet	4	4,5;5,2	R-CH ₂ -R
2	1,89	Quintet	2	4,5	R-CH ₂ -R
3	2,01	Singlet	6	-	Ar-CH ₃
4	2,03	Singlet	3	-	Ar-CH ₃
5	2,48	Triplet	2	5,2	Ar-CH ₂ -R
6	3,41	Triplet	2	4,5	R-CH ₂ -Br



Gambar 4.11 Spektra ^1H -NMR produk TMBQ5 (CDCl_3 , 400MHz)

4.3 Penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air

Penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air senyawa hasil sintesis dan timokuinon dilakukan dengan metode *shake-flask* menggunakan pelarut oktanol dan buffer fosfat. Kondisi pengujian yaitu pada temperatur 37 °C dan pH 7,4 yang merupakan temperatur dan pH darah normal pada tubuh manusia [16]. Tahapan penentuan koefisien partisi yaitu pembuatan buffer fosfat pH 7,4, penjujukan buffer fosfat dan oktanol, preparasi sampel hingga konsentrasi 10 mM, *shaker* selama 1 jam pada suhu ruang dengan kecepatan 200 rpm dan analisis masing-masing fasa menggunakan instrumen HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*).

Penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air bertujuan untuk menentukan distribusi senyawa pada pelarut oktanol dan air sehingga dapat diketahui sifat lipofilisitas dari senyawa tersebut yang dinyatakan dengan nilai koefisien partisi ($\log P$) [16]. Pada HPLC dapat diketahui waktu retensi dan luas area dari suatu senyawa. Luas area sebanding dengan besarnya konsentrasi senyawa sehingga dapat diketahui distribusi senyawa pada masing-masing fasa [24].

4.3.1 Penentuan koefisien partisi senyawa timokuinon

Senyawa timokuinon diukur partisinya dalam fasa oktanol dan air dengan detektor pada panjang gelombang 254 dan 270 nm. Secara teoritis berdasarkan penelitian Alkharfy (2014) diketahui nilai $\log P$ timokuinon sebesar 2,55 pada panjang gelombang 254 nm [5]. Berdasarkan hasil pengukuran menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan pelarut oktanol diketahui panjang gelombang timokuinon sebesar 270 nm. **Table 4.11** menunjukkan nilai $\log P$ dari senyawa timokuinon pada panjang gelombang yang berbeda.

Pada panjang gelombang 254 nm diperoleh puncak yang diindikasikan senyawa timokuinon pada waktu retensi 6,828 menit untuk fasa oktanol dan pada 6,941 menit untuk fasa air yang ditunjukkan pada **Gambar 4.12**. Pada panjang gelombang 270 nm diperoleh puncak yang diindikasikan senyawa timokuinon pada waktu retensi 6,988 menit untuk fasa oktanol dan pada 7,164 menit untuk fasa air yang ditunjukkan pada **Gambar 4.13**.

Tabel 4.11 Nilai koefisien partisi timokuinon

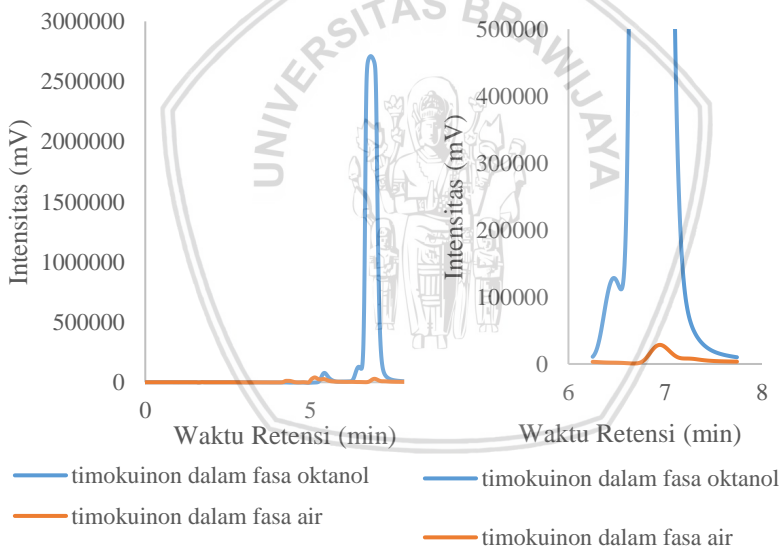
λ_{maks} (nm)	V_o (mL)	V_a (mL)	$\log P$ (in vitro)	$\log P$ (in silico)*
254 ^a	3	7	2,22	2,50
270 ^b	3	7	2,50	2,50

*hyperchem

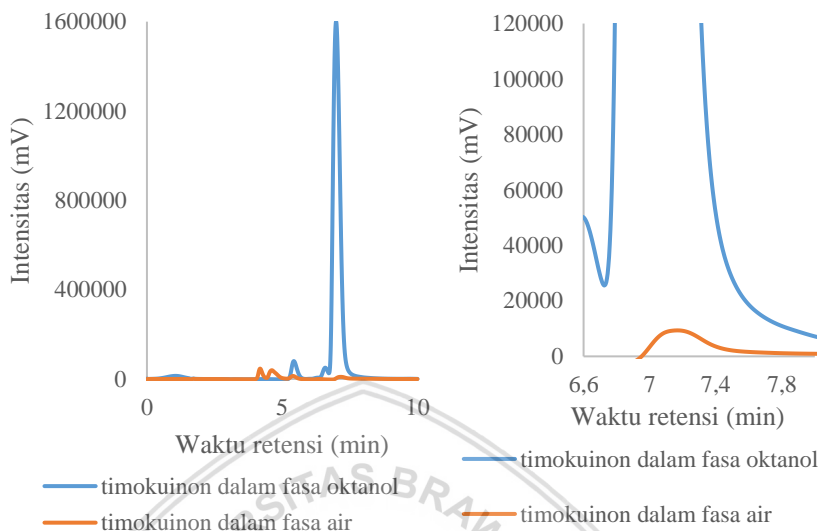
a = panjang gelombang referensi (Alkharfy,2014)

b = panjang gelombang percobaan

Berdasarkan data **Tabel 4.11** nilai $\log P$ yang paling sesuai dengan teoritis dan mendekati hasil secara *in silico* yaitu pengukuran pada panjang gelombang 270 nm. Hal ini karena sesuai dengan hasil pengukuran spektrofotometer UV-Vis menggunakan oktanol.



Gambar 4.12 Kromatogram senyawa timokuinon dalam fasa oktanol dan fasa air pada panjang gelombang 254 nm



Gambar 4.13 Kromatogram senyawa timokuinon dalam fasa oktanol dan fasa air pada panjang gelombang 270 nm

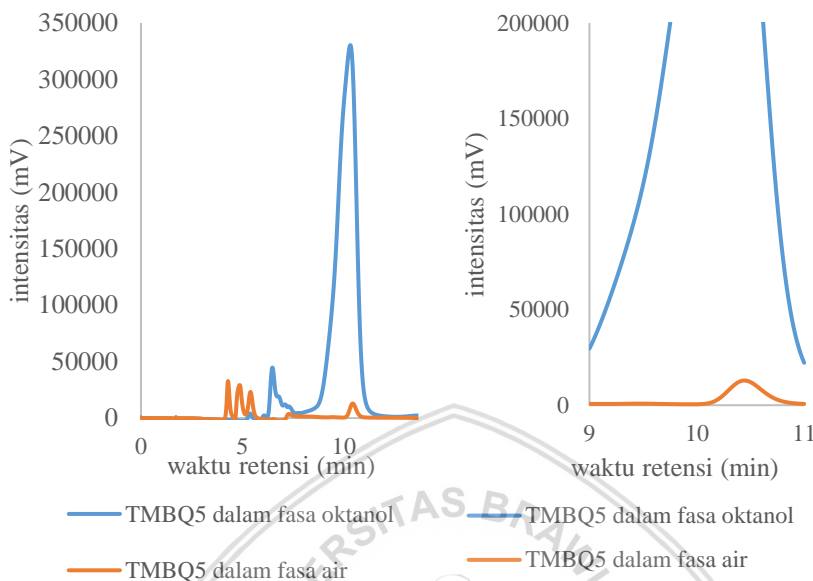
4.3.2 Penentuan koefisien partisi senyawa TMBQ5

Senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5) diukur partisinya dalam fasa oktanol dan air dengan panjang gelombang 273 nm menggunakan instrumen HPLC. Panjang gelombang 273 nm berdasarkan hasil pengukuran menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan pelarut oktanol. **Tabel 4.12** menunjukkan nilai $\log P$ dari senyawa TMBQ5 dengan puncak yang diindikasikan senyawa TMBQ5 muncul pada waktu retensi 10,319 menit untuk fasa oktanol dan pada 10,439 menit untuk fasa air yang ditunjukkan pada **Gambar 4.15**.

Tabel 4.12 Koefisien partisi senyawa TMBQ5

λ_{maks} (nm)	V_o (mL)	V_a (mL)	$\log P$ (in vitro)	$\log P$ (insilico)*
273	3	7	2,23	4,27

*hyperchem



Gambar 4.14 Kromatogram senyawa TMBQ5 dalam fasa oktanol dan fasa air pada panjang gelombang 273 nm

Berdasarkan data **Tabel 4.12** nilai $\log P$ TMBQ5 memiliki perbedaan yang cukup signifikan pada pengukuran *in vitro* dan *in silico*. Nilai $\log P$ secara *in silico* diperoleh dengan pendekatan komputasi menggunakan *software* HyperChem yang dilakukan pada kondisi optimum. Sedangkan nilai $\log P$ secara *in vitro* diperoleh secara eksperimen. Perbedaan kondisi inilah yang menyebabkan nilai $\log P$ berbeda. Faktor yang mempengaruhi penentuan nilai $\log P$ antara lain: perbedaan kondisi sistem kolom, temperatur dan pH [24]. Nilai $\log P$ TMBQ5 sebesar 2,23 apabila dibandingkan dengan timokuinon (2,50) maka hanya terpaut kecil (0,3). Sehingga TMBQ5 memiliki lipofilitas yang hampir sama dengan timokuinon. Nilai $\log P$ TMBQ5 memenuhi aturan Lipinski *rule of five* (RO5) yaitu nilai koefisien partisinya kurang dari 5 [8]. Secara teoritis penambahan alkil dapat meningkatkan sifat lipofilisitas dari suatu senyawa [25]. Berdasarkan penelitian sebelumnya modifikasi penambahan alkil pada senyawa kuinon dapat meningkatkan aktivitas antioksidan dari senyawa kuinon dan memiliki kemampuan menembus membran lipid

bilayer dengan baik [7,12]. Berdasarkan hasil analisis pengujian log P diatas, produk TMBQ5 dimungkinkan memiliki kemampuan menembus membran lipid bilayer yang hampir sama dengan timokuinon.





BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5) disintesis dengan reaksi oksidasi dan bromoalkilasi. Hasil sintesis berwujud padatan berwarna kuning dengan *yield* 32,59%. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer FTIR, spektrofotometer UV-Vis dan spektrometer $^1\text{H-NMR}$ menunjukkan terbentuknya senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon. Analisis dengan UV-Vis menunjukkan nilai panjang gelombang 272nm, adanya puncak C-Br pada bilangan gelombang $648,80\text{cm}^{-1}$ (FT-IR) dan munculnya puncak dengan splitting triplet pada pergeseran kimia 3,41 ppm yang merupakan hidrogen terikat pada karbon yang berikatan dengan Br ($\text{R-CH}_2\text{-Br}$) ($^1\text{H-NMR}$).
2. Berdasarkan hasil penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air senyawa 2-(5-bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5) memiliki nilai $\log P = 2,23$ yang terpaut kecil dengan senyawa timokuinon ($\log P = 2.50$).

5.2 Saran

Perlu dilakukan penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air pada beberapa variasi sistem partisi agar diperoleh nilai koefisien partisi yang sesuai dengan hasil *in silico*.



DAFTAR PUSTAKA

- [1] Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*, 5(13), 1749–1770. doi:10.1016/j.intimp.2005.06.008
- [2] Hosseinzadeh, H., & Parvardeh, S. (2004). Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. *Phytomedicine*, 11(1), 56–64. doi:10.1078/0944-7113-00376
- [3] Alenzi, F. Q. (2013). Antioxidant Properties of *Nigella sativa*. *Journal of Molecular and Genetic Medicine*, 07. doi:10.4172/1747-0862.1000077
- [4] Odeh, F., Ismail, S. I., Abu-Dahab, R., Mahmoud, I. S., & Al Bawab, A. (2012). Thymoquinone in liposomes: a study of loading efficiency and biological activity towards breast cancer. *Drug Delivery*, 19(8), 371–377. doi:10.3109/10717544.2012.727500
- [5] Alkharfy, K. M., Ahmad, A., Khan, R. M. A., & Al-Shagha, W. M. (2014). Pharmacokinetic plasma behaviors of intravenous and oral bioavailability of thymoquinone in a rabbit model. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 40, 319–323. doi:10.1007/s13318-014-0207-8
- [6] Wilson, C. O., Beale, J. M., & Block, J. H. (Eds.). (2011). *Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry* (12th ed.). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
- [7] Antonenko, Y. N., Avetisyan, A. V., Bakeeva, L. E., Chernyak, B. V., Chertkov, V. A., Domnina, L. V., ... Skulachev, V. P. (2008). Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 1. Cationic plastoquinone derivatives: Synthesis and in vitro studies. *Biochemistry (Moscow)*, 73(12), 1273–1287. doi:10.1134/S0006297908120018

- [8] Bartlett, P.A., Entzeroth, M.. (2006). *Exploiting Chemical Diversity for Drug Discovery*. Britain, Royal Society of Chemistry
- [9] Sigma Aldrich. (2016). Material Safety Data Sheet of Thymoquinone. <http://sigma-aldrich.com>. diakses pada tanggal 6 Desember 2017.
- [10] Tubesha, Z., Abu Bakar, Z., & Ismail, M. (2013). Characterization and Stability Evaluation of Thymoquinone Nanoemulsions Prepared by High-Pressure Homogenization. *Journal of Nanomaterials*, 2013, 1–6. doi:10.1155/2013/453290
- [11] Ulfa, S. M., Sholikhah, S., & Utomo, E. P. (2017). Synthesis of Thymoquinone derivatives and its activity analysis: In-silico approach, 020102-. doi:10.1063/1.4978175
- [12] Severina, I. I., Severin, F. F., Korshunova, G. A., Sumbatyan, N. V., Ilyasova, T. M., Simonyan, R. A., ... Sadovnichii, V. A. (2013). In search of novel highly active mitochondria-targeted antioxidants: Thymoquinone and its cationic derivatives. *FEBS Letters*, 587(13), 2018–2024. doi:10.1016/j.febslet.2013.04.043
- [13] Smith, J. G. (2014). *Organic chemistry*. New York, NY: McGraw-Hill.
- [14] Carey, F. A. (2000). *Organic chemistry* (4th ed.). Boston: McGraw-Hill.
- [15] Dragicevic, N., & Maibach, H. (n.d.). Combined use of nanocarriers and physical methods for percutaneous penetration enhancement. *Advanced Drug Delivery Reviews*. doi:10.1016/j.addr.2018.02.003
- [16] Andrés, A., Rosés, M., Ràfols, C., Bosch, E., Espinosa, S., Segarra, V., & Huerta, J. M. (2015). Setup and validation of shake-flask procedures for the determination of partition coefficients (logD) from low drug amounts. *European Journal*

of *Pharmaceutical Sciences*, 76, 181–191.
doi:10.1016/j.ejps.2015.05.008

- [17] Skoog, D. A. (2012). *Fundamentals of analytical chemistry* (9th Ed.). Belmont, CA: Cengage - Brooks/Cole.
- [18] Bustanussalam, Haryanto Susilo, Endang Nurhidayati. (2006). *Identifikasi Senyawa dan Uji Aktivitas Ekstrak Etil Asetat Kulit Kayu Massoi (Cryptocarpa Massoy)*. Pusat Penelitian Bioteknologi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI).
- [19] Gilbert, J. C., & Martin, S. F. (2016). *Experimental organic chemistry: a miniscale and microscale approach* (Sixth edition.). Boston, MA, USA: Cengage Learning.
- [20] Zulkifli. (2007). *Optimasi Penggunaan Adsorben Pada Proses Pemisahan Karotenoid Dari Metil Ester Kasar Minyak Sawit Dengan Metode Kromatografi Kolom Adsorpsi* (skripsi). Fakultas Teknologi Pertanian, IPB
- [21] Pavia, D. L. (Ed.). (2009). *Introduction to spectroscopy* (4th ed.). Belmont, CA: Brooks/Cole, Cengage Learning.
- [22] Silverstein, R. M., Webster, F. X., & Kiemle, D. J. (2005). *Spectrometric identification of organic compounds* (7th ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- [23] Hugo E.Gottlieb, Vadim Kotlyar, and Abraham Nudelman. (1997). NMR Chemical Shifts Of Common Laboratory Solvents As Trace Impurities. *Journal Organic Chemistry*. 1997,62,7512-7515
- [24] Raharjo, M. M. (2017). *Sintesis Senyawa Turunan Timokuinon (6-(7-bromoheptil)-2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon) dan (6-(10-bromodesil)-2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon) Serta Uji Kelarutan Oktanol-Air* (skripsi). Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Brawijaya.
- [25] Thomas, G. (2007). *Medicinal Chemistry* (2nd Ed.). New York: John Wiley Chichester.



LAMPIRAN

Lampiran A: Perhitungan

A.1 Sintesis 2,3,5-Trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)

A.1.1 Perhitungan massa TMHQ

$$\text{BM TMHQ} = 152,19 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mol TMHQ} = 18 \text{ mmol} \times \frac{1 \text{ mol}}{1000 \text{ mmol}} = 0,018 \text{ mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa TMHQ} &= \text{mol} \times \text{BM} \\ &= 0,018 \text{ mol} \times 152,19 \text{ g/mol} = 2,74 \text{ g} \end{aligned}$$

A.1.2 Perhitungan massa KBrO₃

$$\text{BM KBrO}_3 = 167 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mol KBrO}_3 = 6 \text{ mmol} \times \frac{1 \text{ mol}}{1000 \text{ mmol}} = 0,006 \text{ mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa KBrO}_3 &= \text{mol} \times \text{BM} \\ &= 0,006 \text{ mol} \times 167 \text{ g/mol} = 1,00 \text{ g} \end{aligned}$$

A.2 Sintesis 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ₅)

A.2.1 Perhitungan massa TMBQ

$$\text{BM TMBQ} = 150,18 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mol TMBQ} = 4 \text{ mmol} \times \frac{1 \text{ mol}}{1000 \text{ mmol}} = 0,004 \text{ mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa TMBQ} &= \text{mol} \times \text{BM} \\ &= 0,004 \text{ mol} \times 150,18 \text{ g/mol} = 0,60 \text{ g} \end{aligned}$$

A.2.2 Perhitungan massa C₆H₁₁O₂Br

$$\text{BM C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br} = 195,06 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mol C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br} = 4,2 \text{ mmol} \times \frac{1 \text{ mol}}{1000 \text{ mmol}} = 0,0042 \text{ mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br} &= \text{mol} \times \text{BM} \\ &= 0,0042 \text{ mol} \times 195,06 \text{ g/mol} = 0,82 \text{ g} \end{aligned}$$

A.2.3 Perhitungan massa AgNO₃

$$\text{BM AgNO}_3 = 169,87 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mol AgNO}_3 = 2 \text{ mmol} \times \frac{1 \text{ mol}}{1000 \text{ mmol}} = 0,002 \text{ mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa AgNO}_3 &= \text{mol} \times \text{BM} \\ &= 0,002 \text{ mol} \times 169,87 \text{ g/mol} = 0,34 \text{ g} \end{aligned}$$

A.2.4 Perhitungan massa $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$

$$\text{BM } (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 = 228,20 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mol } (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 = 4 \text{ mmol} \times \frac{1 \text{ mol}}{1000 \text{ mmol}} = 0,004 \text{ mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa } (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 &= \text{mol} \times \text{BM} \\ &= 0,004 \text{ mol} \times 228,20 \text{ g/mol} = 0,92 \text{ g} \end{aligned}$$

A.3 Penentuan koefisien partisi

A.3.1 Perhitungan Massa $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0.1 M

$$\text{BM } \text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} = 138 \text{ g/mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Mol } \text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} &= \text{M} \times \text{V} \\ &= 0,1 \text{ mol/L} \times 0,1 \text{ L} = 0,01 \text{ mol} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa } \text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} &= \text{mol} \times \text{BM} \\ &= 0,01 \text{ mol} \times 138 \text{ g/mol} = 1,38 \text{ g} \end{aligned}$$

A.3.2 Perhitungan Massa $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$ 0.1 M

$$\text{BM } \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} = 268 \text{ g/mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Mol } \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} &= \text{M} \times \text{V} \\ &= 0,1 \text{ mol/L} \times 0,1 \text{ L} = 0,01 \text{ mol} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa } \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} &= \text{mol} \times \text{BM} \\ &= 0,01 \text{ mol} \times 268 \text{ g/mol} = 2,68 \text{ g} \end{aligned}$$

A.4 Perhitungan Massa penentuan koefisien partisi dalam sistem Oktanol-Air

A.4.1 Massa Timokuinon dalam 3mL 1-Oktanol

$$\text{BM } \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2 = 164,2 \text{ g/mol}$$

$$\text{M} = \frac{\text{massa}}{\text{BM}} \times \frac{1000}{\text{mL}}$$

$$10 \text{ mM} = \frac{164,2 \text{ g/mol}}{\text{massa}} \times \frac{1000}{3 \text{ mL}}$$

$$0,01 \text{ M} = \frac{164,2 \text{ g/mol}}{\text{massa}} \times \frac{1000}{3 \text{ mL}}$$

$$\text{Massa} = 4,93 \text{ mg}$$

A.4.2 Massa TMBQ5 dalam 3mL 1-Oktanol

$$\text{BM } \text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Br} = 299,21 \text{ g/mol}$$

$$\text{M} = \frac{\text{massa}}{\text{BM}} \times \frac{1000}{\text{mL}}$$

$$10 \text{ mM} = \frac{299,21 \text{ g/mol}}{\text{massa}} \times \frac{1000}{3 \text{ mL}}$$

$$0,01 \text{ M} = \frac{\text{massa}}{299,21 \text{ g/mol}} \times \frac{1000}{3 \text{ mL}}$$

$$\text{Massa} = 8,98 \text{ mg}$$

A.5 Perhitungan *yield* produk

A.5.1 Perhitungan *yield* (%) produk TMBQ P.1

$$\begin{aligned} \text{Massa produk} &= 1,70 \text{ g} \\ \% \text{ Yield} &= \frac{\text{mol produk}}{\text{mol teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{1,70 \text{ g} / 150,18 \text{ g/mol}}{0,018 \text{ mol}} \times 100\% \\ &= \frac{0,01132 \text{ mol}}{0,018 \text{ mol}} \times 100\% \\ &= 62,89 \% \end{aligned}$$

A.5.2 Perhitungan *yield* (%) produk TMBQ P.2

$$\begin{aligned} \text{Massa produk} &= 1,63 \text{ g} \\ \% \text{ Yield} &= \frac{\text{mol produk}}{\text{mol teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{1,63 \text{ g} / 150,18 \text{ g/mol}}{0,018 \text{ mol}} \times 100\% \\ &= \frac{0,01085 \text{ mol}}{0,018 \text{ mol}} \times 100\% \\ &= 60,30 \% \end{aligned}$$

A.5.3 Perhitungan *yield* (%) produk TMBQ5 P.1

$$\begin{aligned} \text{Massa produk} &= 0,39 \text{ g} \\ \% \text{ Yield} &= \frac{\text{mol produk}}{\text{mol teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{0,39 \text{ g} / 299,21 \text{ g/mol}}{0,004 \text{ mol}} \times 100\% \\ &= \frac{0,00130 \text{ mol}}{0,004 \text{ mol}} \times 100\% \\ &= 32,59 \% \end{aligned}$$

A.6 Perhitungan Nilai Koefisien Partisi ($\text{Log}P_{7,4}$)

A.6.1 Koefisien Partisi ($\text{Log}P_{7,4}$) Timokuinon dalam oktanol/air (3:7)

oktanol:air (3:7), $\lambda_{\text{maks}} = 254 \text{ nm}$

$$\text{Log}P = \log \frac{A_o/V_o}{A_a/V_a} = \log \frac{66320376V/3mL}{921757V/7mL} = 2,22$$

oktanol:air (3:7), $\lambda_{\text{maks}} = 270 \text{ nm}$

$$\text{Log}P = \log \frac{A_o/V_o}{A_a/V_a} = \log \frac{26612732V/3mL}{194722V/7mL} = 2,50$$

A.6.2 Koefisien Partisi ($\text{Log}P_{7,4}$) TMBQ5 dalam oktanol/air (3:7)

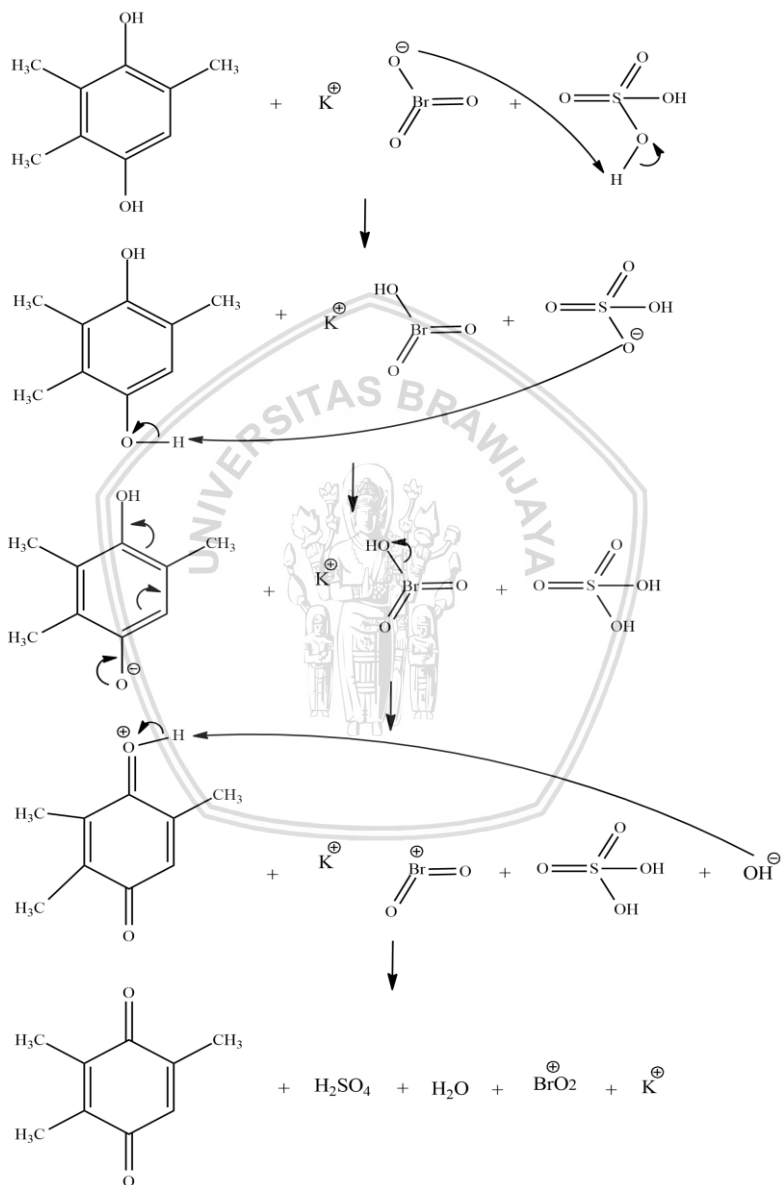
oktanol:air (3:7), $\lambda_{\text{maks}} = 273 \text{ nm}$

$$\text{Log} P = \log \frac{A_o/V_o}{A_a/V_a} = \log \frac{20450533V/3mL}{282465V/7mL} = 2,23$$



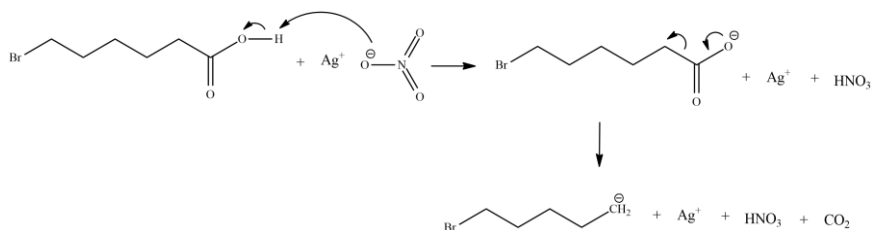
Lampiran B : Mekanisme Reaksi

B.1 Sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)

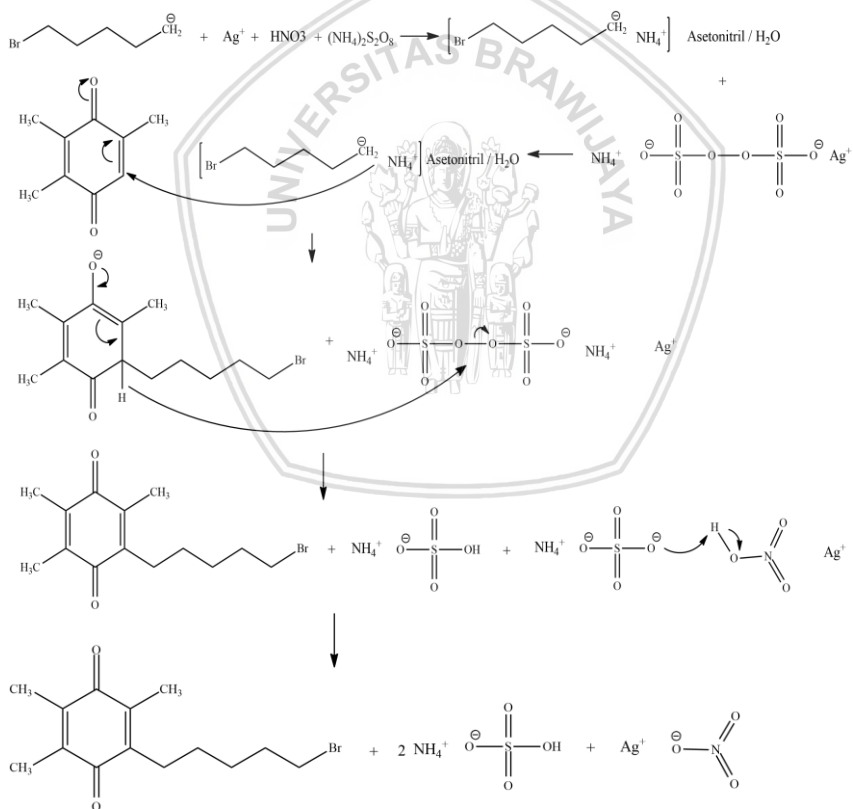


B.2 Sintesis 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)

B.2.1 Reaksi dekarboksilasi Asam bromoheksanoat

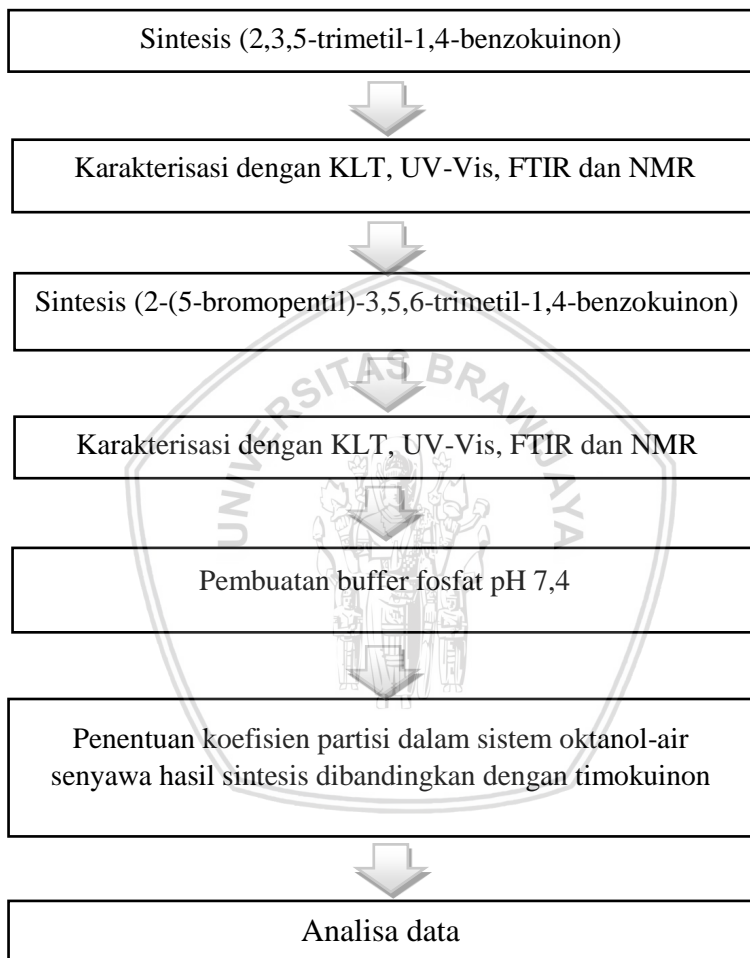


B.2.2 Reaksi Alkilasi

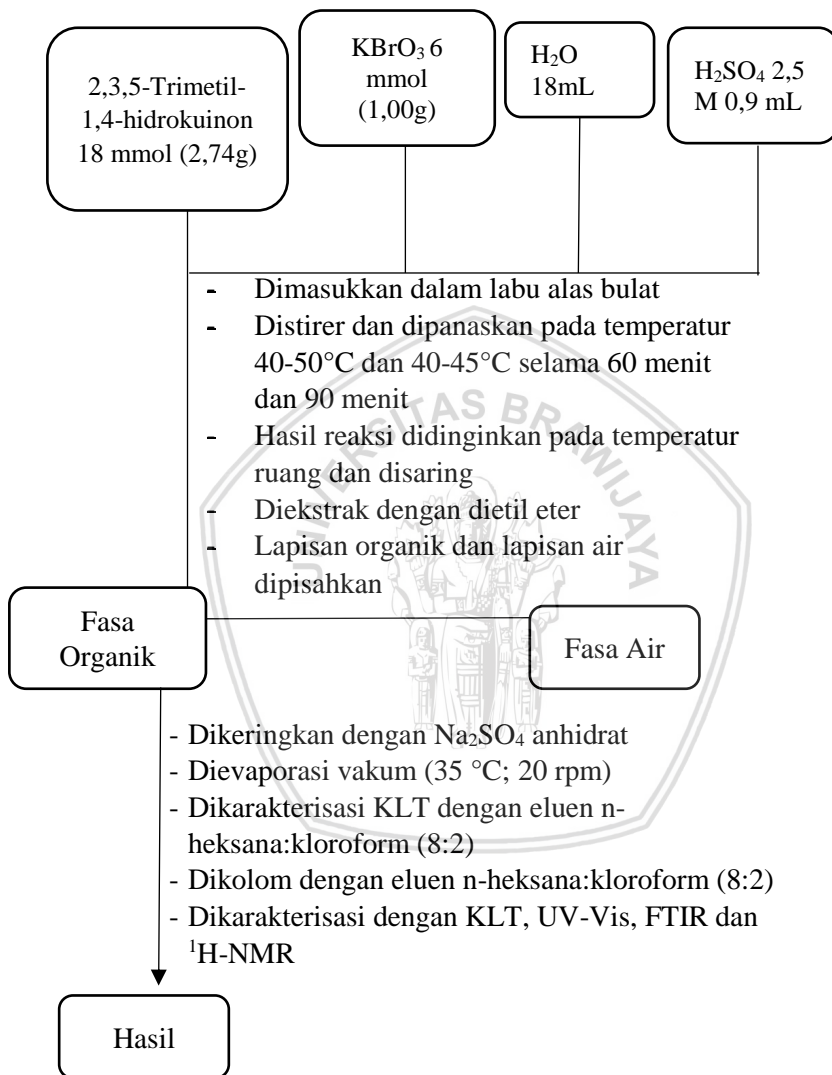


Lampiran C : Skema Kerja

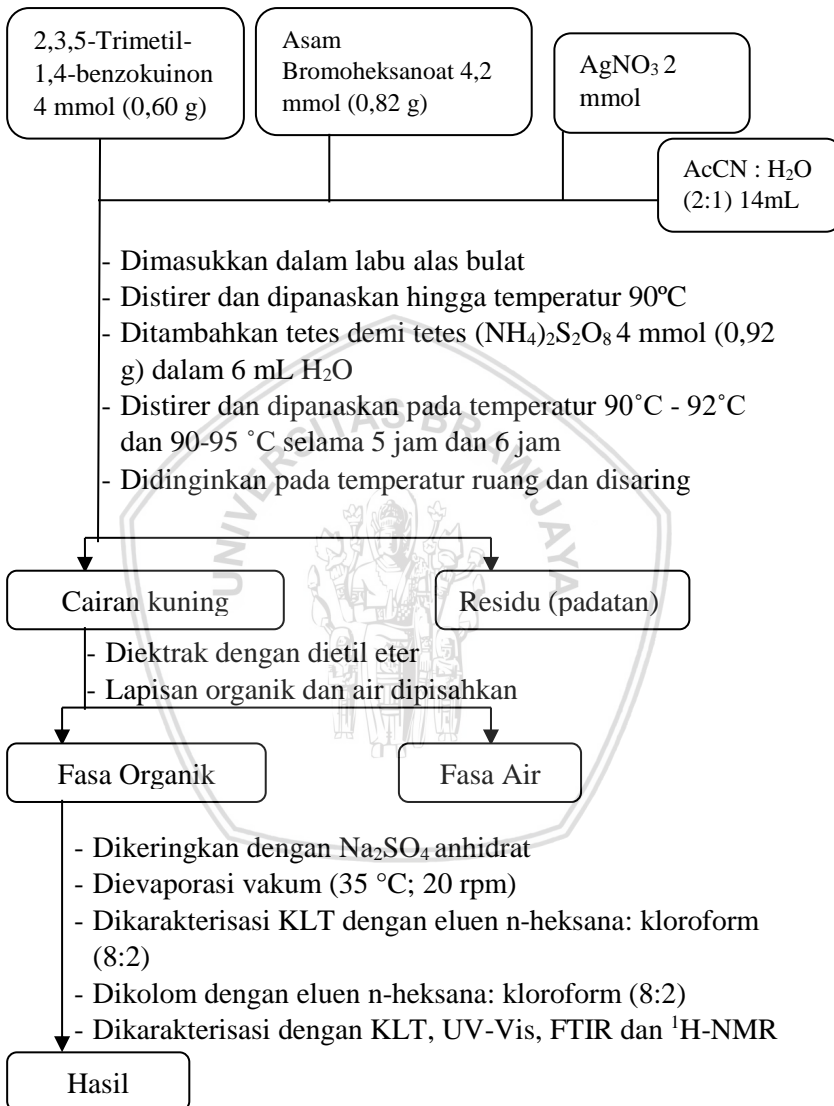
C.1 Diagram alir penelitian



C.2 Diagram alir sintesis 2,3,5-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)

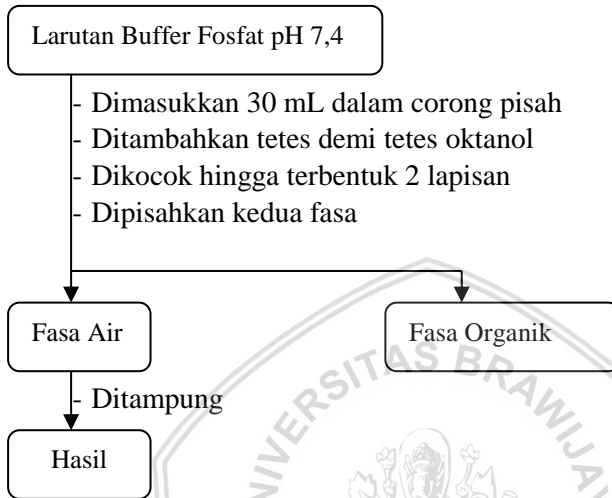


C.3 Diagram alir sintesis 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)

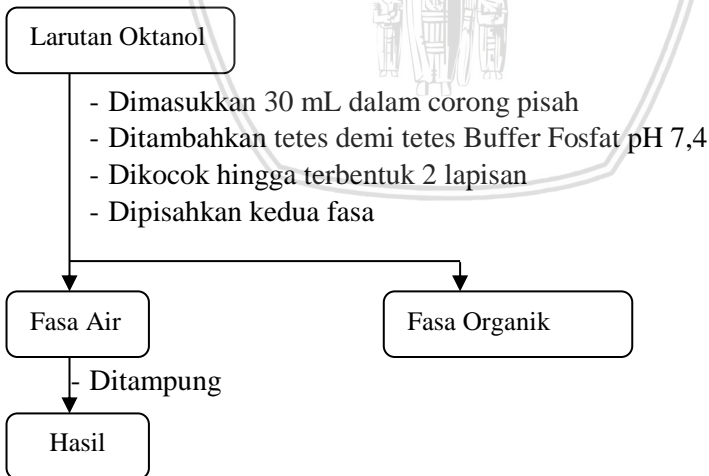


C.4 Diagram alir penentuan koefisien partisi dalam sistem oktanol-air

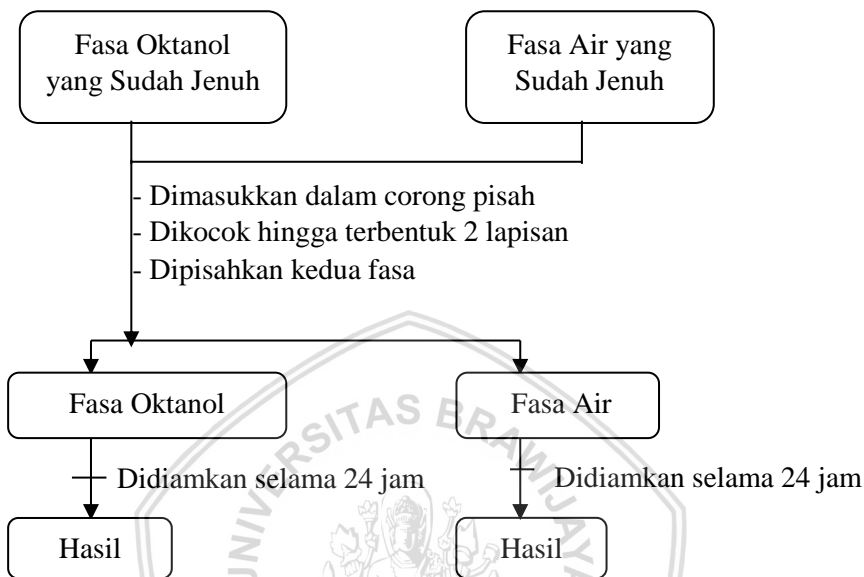
C.4.1 Penjenuhan fasa air dengan oktanol



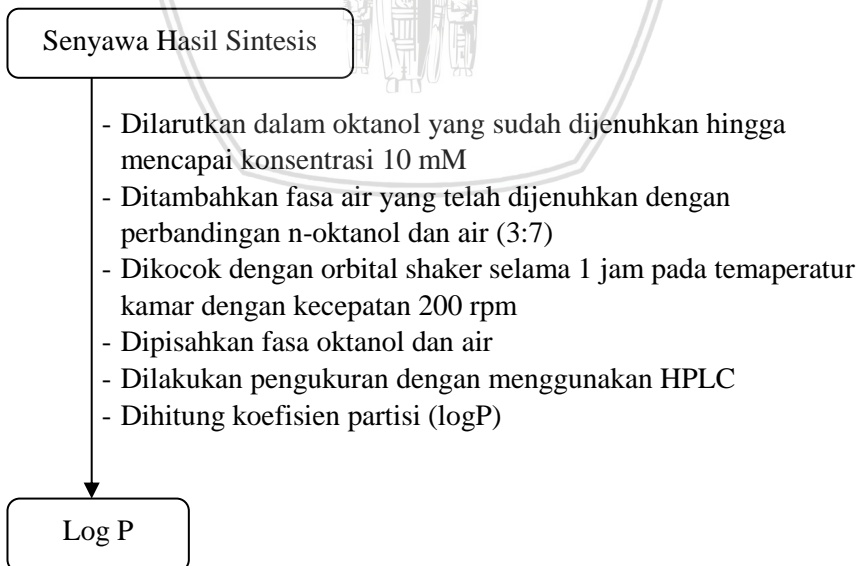
C.4.2 Penjenuhan fasa oktanol dengan fasa air



C.4.3 Preparasi oktanol dan air untuk pengukuran koefisien partisi



C.4.4 Pengukuran koefisien partisi menggunakan HPLC



Lampiran D : Dokumentasi

D.1 Sintesis 2,3,5-Trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ)



D.1.1 Rangkaian alat reaksi



D.1.2 Ekstraksi dengan Dietileter



D.1.3 Evaporasi Dietileter



D.1.4 Karakterisasi KLT



D.1.5 Pemurnian K.Kolom



D.1.6 Produk TMBQ

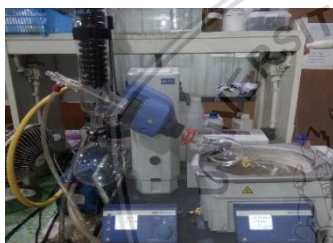
D.2 Sintesis 2-(5-Bromopentil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokuinon (TMBQ5)



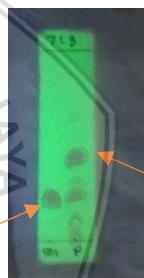
D.2.1 Rangkaian alat reaksi



D.2.2 Ekstraksi dengan Dietileter



D.2.3 Evaporasi Dietileter



D.2.4 Karakterisasi KLT



D.2.5 Pemurnian K.Kolom



D.2.6 Produk TMBQ5